

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6430518号  
(P6430518)

(45) 発行日 平成30年11月28日 (2018.11.28)

(24) 登録日 平成30年11月9日 (2018.11.9)

(51) Int. Cl.	F I
CO7D 239/54 (2006.01)	CO7D 239/54 CSP
AO1P 13/00 (2006.01)	AO1P 13/00
AO1N 43/54 (2006.01)	AO1N 43/54 F

請求項の数 13 (全 58 頁)

(21) 出願番号	特願2016-543459 (P2016-543459)	(73) 特許権者	515270747
(86) (22) 出願日	平成26年9月18日 (2014.9.18)		レダッグ クロップ プロテクション リ
(65) 公表番号	特表2016-531933 (P2016-531933A)		ミテッド
(43) 公表日	平成28年10月13日 (2016.10.13)		イギリス国 チェシャー エスケー10
(86) 国際出願番号	PCT/GB2014/052845		4ティーエフ アルダリー エッジ アル
(87) 国際公開番号	W02015/040409		ダリー パーク ミアサイド ビオハブ
(87) 国際公開日	平成27年3月26日 (2015.3.26)		セカンドフロアー
審査請求日	平成29年9月12日 (2017.9.12)	(74) 代理人	100147485
(31) 優先権主張番号	1316602.0		弁理士 杉村 憲司
(32) 優先日	平成25年9月18日 (2013.9.18)	(74) 代理人	100136858
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 池田 浩
		(74) 代理人	100195556
			弁理士 柿沼 公二

最終頁に続く

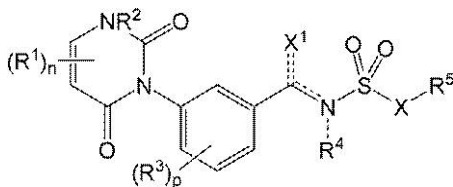
(54) 【発明の名称】 農薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:

【化1】



I

式中、

は単結合もしくは二重結合を表し；

XはCR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>であり；

====X<sup>1</sup>

は=0、-R<sup>7</sup>もしくは(-R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>から選択され；

R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して、各存在ごとに、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、ハロゲン、ニトロ、OR<sup>8</sup>、SR<sup>8</sup>、シアノ、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルおよびNR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>から選択され；

$R^2$ はH、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルおよび $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルから選択され；  
 $R^4$ は存在しないか、もしくは独立してH、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルおよび $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルから選択され；

$R^5$ は独立して $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルおよび $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルから選択され；

$R^7$ は独立して、各存在ごとに、H、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルおよび $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルから選択され；

$R^8$ は独立して、各存在ごとに、H、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C(O)$ - $C_1$ - $C_4$ アルキルおよび $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルから選択され；

$n$ は0、1および2から選択される整数であり；

10

$p$ は独立して、0、1、2および3から選択される整数であり；

ここで、アルキル、ハロアルキルもしくはシクロアルキルの基を含有する任意の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ または $R^8$ 基においては、それらアルキル、ハロアルキルもしくはシクロアルキルの基が、化学的に可能であれば、オキソ； $=NR^a$ ； $=NOR^a$ ； $R^a$ ；ハロ；ニトロ；シアノ； $NR^aR^a$ ； $SO_3R^a$ ； $SO_2R^a$ ； $SO_2NR^aR^a$ ； $CO_2R^a$ ； $C(O)R^a$ ； $CONR^aR^a$ ； $CH_2NR^aR^a$ ； $CH_2OR^a$ および $OR^a$ からなる群よりそれぞれ独立して各存在ごとに選択される1~4個の置換基で任意に置換され；

ここで、 $R^a$ はH、 $C_1$ - $C_4$ アルキルおよび $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルから選択される；

で表される化合物、

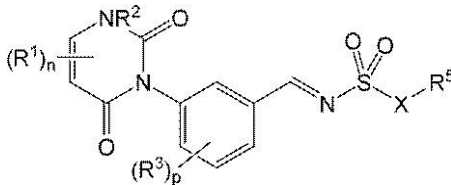
または、農学的に許容されるその塩もしくはN-オキシド。

20

【請求項2】

前記化合物が式II：

【化2】



II

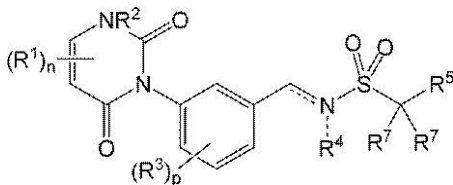
で表される化合物である、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項3】

前記化合物が式IV：

【化3】



IV

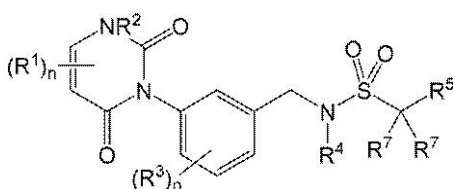
で表される化合物である、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項4】

前記化合物が式VII：

【化4】



VII

で表される化合物であり、

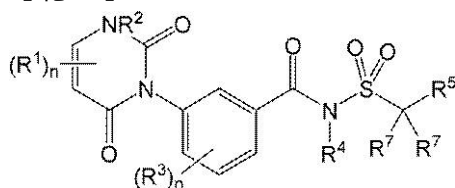
50

式中、 $R^4$ は独立してH、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルおよび $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルから選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

前記化合物が式XXIX：

【化5】



XXIX

で表される化合物であり、

そして式中、 $R^4$ は独立してH、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルおよび $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルから選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

$n$ が1である、請求項1 - 5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

$R^1$ が $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_1$ - $C_4$ ハロアルキル、ハロゲンおよび $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルから選択される、請求項6に記載の化合物。

【請求項8】

$R^3$ が独立して $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_1$ - $C_4$ ハロアルキル、ハロゲンおよび $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルから選択される、請求項1 - 7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項9】

$R^2$ が $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキル、および $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルから選択される、請求項1 - 8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】

$R^4$ がHである、請求項1, 3 - 9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

$R^5$ が $C_1$ - $C_4$ アルキルである、請求項1 - 10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】

雑草を防除する方法であって、農学的に有効でかつ実質的に（作物にとって）非植物毒性な量の請求項1 - 10のいずれか一項に記載の化合物を、植物そのものまたは植物が育つ予定の場所に施用することを含む、方法。

【請求項13】

有効な量の活性な請求項1 - 11のいずれか一項に記載の化合物を含む、除草組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、農業分野において除草剤として有用である化合物に関する。

【0002】

世界的な食糧需要の増加を考慮すると、病気、害虫および雑草による食用作物の損失を減少させるための新しい治療薬が、国際的に必要とされている。世界的に、作物の40%以上が収穫する前に、そして10%が収穫後に失われている。損失は、1990年代半ばから実際に増加している。

【0003】

この一助となる新たな脅威は、化学耐性生物の出現であり、例えば、アメリカにおけるグリホサート耐性雑草、およびセプトリア真菌種のストロビルリン耐性株などがある。

10

20

30

40

50

## 【0004】

最近の研究は、多くの作物の害虫および病気の地理的分布が、おそらく地球温暖化の結果として増加していることも示唆している。

## 【0005】

本発明の目的は、非選択的に活性のある、すなわち広域スペクトル活性を有するか、または選択的標的生物に対して特異的に活性である殺虫剤（例えば除草剤）を提供することである。

## 【0006】

本発明の目的は、先行技術の化合物よりも、使用後に環境に残留しにくい化合物を提供することである。

10

## 【0007】

代替的にまたは付加的に、本発明の化合物は、いったん食物連鎖に入り込んでも、先行技術の化合物よりも生物濃縮されにくい。

## 【0008】

本発明の別の目的は、先行技術の化合物よりも、人間への害が少ない化合物を提供することである。

## 【0009】

代替的にまたは付加的に、本発明の化合物は、先行技術の化合物よりも、以下の分類：両生類、魚類、哺乳類（イヌ、ネコ、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギなどの家畜を含む）、爬虫類、鳥類、ならびに有益な無脊椎動物（例えば、ミツバチやその他の昆虫、または蠕虫）、有益な線虫、有益な菌類および窒素固定細菌：の1つ以上への害が少ない場合がある。

20

## 【0010】

本発明の化合物は、先行技術の化合物と同じくらい活性があってもよく、またはそれらよりも活性が強くてよい。これらは、先行技術の化合物への耐性を発現している生物に対して活性を有していてもよい。しかしながら、本発明はまた、先行技術の化合物と比べて低いレベルの活性を有する化合物にも関する。これらの低い活性化合物は、それでも除草剤として有効であるが、環境影響の減少など、既存の化合物に比べて他の利点を持っている。

## 【0011】

本発明の化合物は、親化合物よりも選択的であってもよく、すなわち、それらは標的種に対して、先行技術の化合物に比べて強い、同じくらいの、あるいはわずかに低い活性を有していてもよいが、非標的種（例えば、保護されている作物）に対しては極めて低い活性を有していてもよい。

30

## 【0012】

本発明は、上記目的の1つ以上を達成する化合物を提供する。化合物は、それ自体で活性があってもよく、または代謝もしくは水性媒体中で反応して、活性化合物を生成してもよい。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

40

## 【0013】

【特許文献1】国際公開第2011/098417号

【特許文献2】国際公開第97/30060号

【特許文献3】欧州特許出願公開第542685号明細書

【特許文献4】米国特許出願公開第2004/0018942号明細書

【特許文献5】米国特許出願公開第2010/0216774号明細書

【特許文献6】国際公開第2011/126567号

【特許文献7】国際公開第2013/010882号

【特許文献8】国際公開第2011/034832号

【特許文献9】国際公開第2008/125214号

50

【特許文献 1 0】国際公開第2011 / 035874号

【特許文献 1 1】国際公開第2013 / 017559号

【非特許文献】

【 0 0 1 4】

【非特許文献 1】「有機化合物の立体化学 (Stereochemistry of Organic Compounds)」、E. L. エリエルおよびS. H. ウィレン著 (ワイリー、1994年)

【非特許文献 2】「総合有機変換 - 官能基変換ガイド (Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations)」、RC ラロック著、ワイリー-VCH (1999年またはそれ以降の版)

【非特許文献 3】「マーチの上級有機化学 - 反応、機構および構造 (March's Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure)」、MB スミス、J. マーチ著、ワイリー、(第5版またはそれ以降の版) 10

【非特許文献 4】「上級有機化学、パートB、反応および合成 (Advanced Organic Chemistry, Part B, Reactions and Synthesis)」、FA キャリー、RJ サンドバーグ著、クルーヴァー・アカデミック/プリナム・パブリッシャー (Kluwer Academic/Plenum Publications)、(2001年またはそれ以降の版)

【非特許文献 5】「有機合成 - 逆合成からのアプローチ (Organic Synthesis - The Disconnection Approach)」、S ウォーレン著 (ワイリー)、(1982年またはそれ以降の版)

【非特許文献 6】「有機合成設計 (Designing Organic Syntheses)」、S ウォーレン著 (ワイリー) (1983年またはそれ以降の版) 20

【非特許文献 7】「ヘテロ環化学 (Heterocyclic Chemistry)」、J. ジュール (ワイリー - 2010年版またはそれ以降の版)

【非特許文献 8】「有機合成へのガイドブック (Guidebook To Organic Synthesis)」、R K マッキーおよびDM スミス著、(ロングマン) (1982年またはそれ以降の版)

【非特許文献 9】「有機化学 (Organic Chemistry)」、クレイデン、グリーブス、ウォーレンおよびウォザーズ著

【非特許文献 1 0】「有機合成における保護基 (Protective Groups in Organic Synthesis)」、TW グリーンおよびPGM ワッツ著、ジョン ワイリー& サンズ社 (1999年)

【非特許文献 1 1】「生物有機&医薬品化学 (Bioorganic & Medicinal Chemistry)」、ドウら著、(2010年)、18巻(3号)、1093~1102頁 30

【非特許文献 1 2】「世界農薬 (Shijie Nongyao)」、ズオら著、(2007年)、29巻(6号)、15~21頁

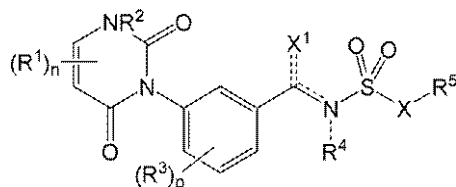
【発明の概要】

【 0 0 1 5】

(ピリミドン類)

本発明の第一の態様においては、式I:

【化 1】



40

I

式中、

-----  
は単結合もしくは二重結合を表し；

Xは独立してNR<sup>6</sup>もしくはCR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>であり；

-----

X<sup>1</sup>は=O、-R<sup>7</sup>もしくは(-R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>から選択され；ただし、

50

-----

$X^1$ が=0である場合、 $X$ は $CR^7R^7$ であり；

$R^1$ および $R^3$ はそれぞれ独立して、各存在ごとに、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_1$ - $C_4$ ハロアルキル、ハロゲン、ニトロ、 $OR^8$ 、 $SR^8$ 、シアノ、 $C_2$ - $C_4$ アルケニル、 $C_2$ - $C_4$ アルキニル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルおよび $NR^8R^8$ から選択され；

$R^2$ および $R^6$ はそれぞれ独立してH、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルおよび $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルから選択され；

$R^4$ は存在しないか、もしくは独立してH、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルおよび $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルから選択され；

$R^5$ は独立して $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルおよび $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルから選択され；

10

$R^7$ は独立して、各存在ごとに、H、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルおよび $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルから選択され；

$R^8$ は独立して、各存在ごとに、H、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C(O)$ - $C_1$ - $C_4$ アルキルおよび $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルから選択され；

$n$ は0、1および2から選択される整数であり；

$p$ は独立して、0、1、2および3から選択される整数であり；

ここで、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール（フェニル、ピフェニルおよびナフチルを含む）もしくはヘテロアリールの基を含有する任意の $R^1 \sim R^8$ 基においては、それらアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールの基が、化学的に可能であれば、オキソ； $=NR^a$ ； $=NOR^a$ ； $R^a$ ；ハロ；ニトロ；シアノ； $NR^aR^a$ ； $SO_3R^a$ ； $SO_2R^a$ ； $SO_2NR^aR^a$ ； $CO_2R^a$ ； $C(O)R^a$ ； $CONR^aR^a$ ； $CH_2NR^aR^a$ ； $CH_2OR^a$ および $OR^a$ からなる群よりそれぞれ独立して各存在ごとに選択される1~4個の置換基で任意に置換され；

20

ここで、 $R^a$ はH、 $C_1$ - $C_4$ アルキルおよび $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルから選択され；ここで、アリール基もしくはヘテロアリールの基については、これらの置換基（例えば $NR^aR^a$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $R^a$ ）のいずれか2つが、該アリールもしくはヘテロアリールの基内の隣接原子上に存在する場合、化学的に可能であれば、それらが結合している原子と共に、該アリールもしくはヘテロアリールの基に縮合する環を形成してもよい；

で表される化合物、

30

または、農学的に許容されるその塩もしくはN-オキシドが提供される。

【0016】

疑義を避けるために明記すると、原子価要件を満たすために、

-----  
 が二重結合である場合、 $R^4$ は存在しない。したがって、-----は単結合を表すか、または存在しなくてもよい。同様に、

-----  
 が二重結合を表す場合、

-----

$X^1$ は $-R^7$ であり、そして

40

-----  
 が単結合である場合、

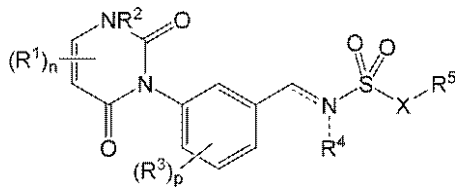
-----

$X^1$ は=0および $(-R^7)_2$ から選択される。

【0017】

前記化合物は、式Ia：

## 【化2】



Ia

式中、

は単結合もしくは二重結合を表し；

10

Xは独立してNR<sup>6</sup>もしくはCR<sup>7</sup>R<sup>7</sup>であり；

R<sup>1</sup>およびR<sup>3</sup>はそれぞれ独立して、各存在ごとに、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、ハロゲン、ニトロ、OR<sup>8</sup>、SR<sup>8</sup>、シアノ、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルおよびNR<sup>8</sup>R<sup>8</sup>から選択され；

R<sup>2</sup>およびR<sup>6</sup>はそれぞれ独立してH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルから選択され；

R<sup>4</sup>は存在しないか、もしくは独立してH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルから選択され；

R<sup>5</sup>は独立してC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルから選択され；

20

R<sup>7</sup>は独立して、各存在ごとに、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルから選択され；

R<sup>8</sup>は独立して、各存在ごとに、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルから選択され；

nは0、1および2から選択される整数であり；

pは独立して、0、1、2および3から選択される整数であり；

ここで、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール（フェニル、ピフェニルおよびナフチルを含む）もしくはヘテロアリールの基を含有する任意のR<sup>1</sup>~R<sup>8</sup>基においては、それらアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールの基が、化学的に可能であれば、オキソ

30

；=NR<sup>a</sup>；=NOR<sup>a</sup>；R<sup>a</sup>；ハロ；ニトロ；シアノ；NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>；SO<sub>3</sub>R<sup>a</sup>；SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>；SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>；CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>；C(O)R<sup>a</sup>；CONR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>；CH<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>；CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>およびOR<sup>a</sup>からなる群よりそれぞれ独立して各存在ごとに選択される1~4個の置換基で任意に置換され；

ここで、R<sup>a</sup>はH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルから選択され；ここで、アリー

ル基もしくはヘテロアリールの基については、これらの置換基（例えばNR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、R<sup>a</sup>）のいずれか2つが、該アリールもしくはヘテロアリールの基内の隣接原子上に存在

する場合、化学的に可能であれば、それらが結合している原子と共に、該アリールもしくは

はヘテロアリールの基に縮合する環を形成してもよい；

で表される化合物、

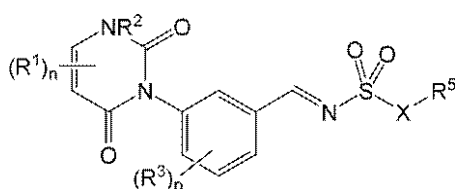
または、農学的に許容されるその塩もしくはN-オキシド、であつてもよい。

40

## 【0018】

一実施形態において、式Iまたは式Iaで表される化合物は、式II：

## 【化3】



II

で表される化合物であり、

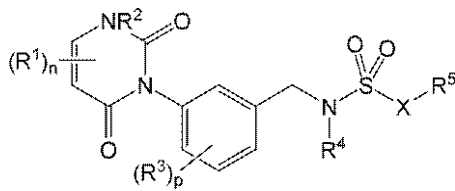
50

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $X$ 、 $n$ および $p$ は、式Iまたは式Iaで表される化合物について上述した通りである。

【0019】

一実施形態において、式Iまたは式Iaで表される化合物は、式III：

【化4】



10

III

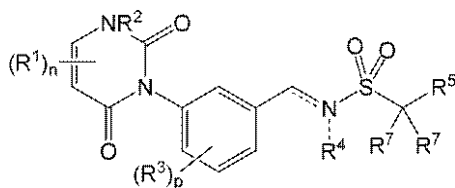
で表される化合物であり、

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $X$ 、 $n$ および $p$ は、式Iまたは式Iaで表される化合物について上述した通りであり、そして $R^4$ は独立してH、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルおよび $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルから選択される。

【0020】

一実施形態において、式Iまたは式Iaで表される化合物は、式IV：

【化5】



20

IV

で表される化合物であり、

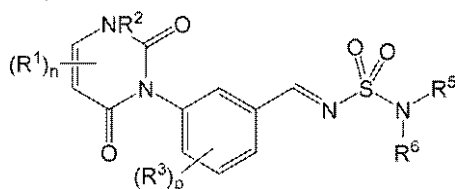
式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $n$ および $p$ は、式Iまたは式Iaで表される化合物について上述した通りである。

【0021】

一実施形態において、式Iまたは式Iaで表される化合物は、式V：

【化6】



30

V

で表される化合物であり、

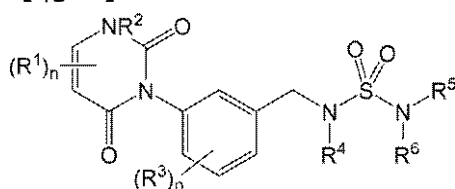
式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $n$ および $p$ は、式Iまたは式Iaで表される化合物について上述した通りである。

40

【0022】

一実施形態において、式Iまたは式Iaで表される化合物は、式VI：

【化7】



50

VI



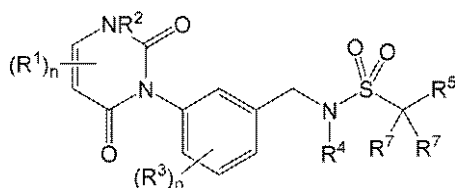
で表される化合物であり、

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $n$ および $p$ は、式Iまたは式Iaで表される化合物について上述した通りであり、そして $R^4$ は独立してH、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルおよび $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルから選択される。

【0023】

一実施形態において、式Iまたは式Iaで表される化合物は、式VII：

【化8】



10

VII

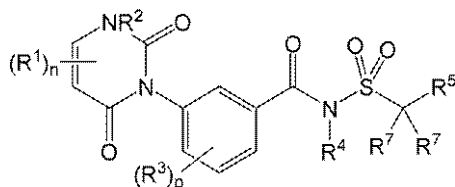
で表される化合物であり、

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $n$ および $p$ は、式Iまたは式Iaで表される化合物について上述した通りであり、そして $R^4$ は独立してH、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルおよび $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルから選択される。

【0024】

一実施形態において、式Iで表される化合物は、式XXIX：

【化9】



20

XXIX

で表される化合物であり、

式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^5$ 、 $R^7$ 、 $n$ および $p$ は、式Iで表される化合物について上述した通りであり、そして $R^4$ は独立してH、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルおよび $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルから選択される。

30

【0025】

以下の実施形態は、式(I) ~ (VIII) および (XXIX) (式Iaを含む) で表されるいずれの化合物にも適用される。これらの実施形態は独立しており、互いに代替可能である。どの一実施形態でも、化学的に許容できれば、他のどの実施形態と組み合わせることができる。言い換えれば、以下の実施形態で説明されるどの特徴も、(化学的に許容できれば) 1つ以上の他の実施形態で説明される特徴と組み合わせることができる。具体的には、化合物が本明細書において例示または説明されている場合、どのレベルの一般論で表現されていても、その化合物を含む2つ以上の任意の下記実施形態を組み合わせ、本開示の一部を形成することができる。

【0026】

一実施形態において、

-----  
は単結合を表す。別の実施形態において、

-----

は二重結合を表す。

【0027】

一実施形態において、Xは $NR^6$ である。好ましくは、 $R^6$ は $C_1$ - $C_4$ アルキルであり、例えばメチルである。したがって、XはNMeであってもよい。

【0028】

別の実施形態において、Xは、 $CR^7R^7$ である。 $R^7$ は、1つの存在ごとに、Hであることが考

50

えられる。R<sup>7</sup>は、1つの存在ごとに、独立してC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルから選択されるものとしてすることができる。したがって、R<sup>7</sup>は、1つの存在においてはHであり、そして他方の存在においては独立してC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルから選択されるものとしてすることができる。好ましくは、R<sup>7</sup>は、1つの存在においてはHであり、そして他方の存在においてはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、例えばメチルである。したがって、XはCHMeであってもよい。

【0029】

-----

X<sup>1</sup>は=Oであってもよい。

-----

X<sup>1</sup>は-R<sup>7</sup>であってもよく、例えば-Hであってもよい。

-----

X<sup>1</sup>は(-R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>であってもよく、例えば(-H)<sub>2</sub>であってもよい。

【0030】

一実施形態において、nは1である。他の実施形態において、R<sup>1</sup>は独立してC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、ハロゲンおよびC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルから選択される。したがって、R<sup>1</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルであってもよく、例えばCF<sub>3</sub>であってもよい。

【0031】

一実施形態において、R<sup>3</sup>は独立してC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、ハロゲンおよびC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルから選択される。R<sup>3</sup>は、各存在ごとに、ハロゲンであってもよい。前記ハロゲンの置換基は、同一または異なってもよい。例えば、pが2である場合、R<sup>3</sup>は、両方の存在においてFであってもよい。別の例として、pが2である場合、R<sup>3</sup>は、1つの存在においてClであり、そしてもう1つの存在においてFであってもよい。

【0032】

一実施形態において、R<sup>2</sup>は独立してC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルから選択される。したがって、R<sup>2</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであってもよい。好ましくは、R<sup>2</sup>はメチルである。

【0033】

R<sup>4</sup>は、

-----

が単結合を表す場合には存在し、

-----

が二重結合を表す場合には存在しない。R<sup>4</sup>は、存在する場合、好ましくはHである。

【0034】

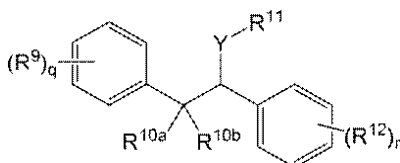
一実施形態において、R<sup>5</sup>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、例えばプロピル（すなわち、n-プロピルまたはイソプロピル）である。最も好ましくは、R<sup>5</sup>は、イソプロピルである。

【0035】

(1,2-ジフェニルエチル化合物類)

本発明の第二の態様においては、式VIII：

【化10】



VIII

式中、

Yは独立してO、NR<sup>13</sup>およびCR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>から選択され；

R<sup>9</sup>およびR<sup>12</sup>はそれぞれ独立して、各存在ごとに、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、ハロゲン、ニトロ、OR<sup>15</sup>、SR<sup>15</sup>、シアノ、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>

10

20

30

40

50

シクロアルキルおよび $\text{NR}^{15}\text{R}^{15}$ から選択され；

$\text{R}^{10a}$ は独立して $\text{CN}$ および $-\text{C}-\text{C}-\text{R}^{10c}$ から選択され；

$\text{R}^{10b}$ は独立して $\text{H}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキルおよび $\text{C}_1-\text{C}_4$ ハロアルキルから選択され；

$\text{R}^{10c}$ は独立して $\text{H}$ および $\text{C}_1-\text{C}_2$ -アルキルから選択され；

$\text{R}^{11}$ は $\text{H}$ 、 $\text{OR}^{16a}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{16a}$ 、 $\text{CO}_2-\text{R}^{16b}$ 、 $\text{CH}_2-\text{O}-\text{R}^{16b}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{OR}^{16b}$ 、 $\text{SO}_3\text{R}^{16b}$ および $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{16b})_2$ から選択され；ただし、 $\text{Y}$ が $\text{CR}^{14}\text{R}^{14}$ であり、 $\text{R}^{10}$ が $\text{CN}$ である場合、 $\text{R}^{11}$ は $\text{CO}_2\text{R}^{16b}$ ではなく；

$\text{R}^{13}$ 、 $\text{R}^{14}$ および $\text{R}^{16b}$ はそれぞれ独立して、各存在ごとに、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキルおよび $\text{C}_1-\text{C}_4$ ハロアルキルから選択され；

$\text{R}^{16a}$ は独立して、非置換 $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキルおよび非置換 $\text{C}_1-\text{C}_4$ ハロアルキルから選択され；

$\text{R}^{15}$ は独立して、各存在ごとに、 $\text{H}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})-\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキルおよび $\text{C}_1-\text{C}_4$ ハロアルキルから選択され；

$q$ および $r$ はそれぞれ独立して0、1、2、3、4および5から選択される整数であり、

ここで、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール（フェニル、ピフェニルおよびナフチルを含む）もしくはヘテロアリールの基を含有する任意の $\text{R}^9 \sim \text{R}^{15}$ 、 $\text{R}^{16a}$ もしくは $\text{R}^{16b}$ の基においては、それらアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールの基が、化学的に可能であれば、オキソ； $=\text{NR}^a$ ； $=\text{NOR}^a$ ； $\text{R}^a$ ；ハロ；ニトロ；シアノ； $\text{NR}^a\text{R}^a$ ； $\text{SO}_3\text{R}^a$ ； $\text{SO}_2\text{R}^a$ ； $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ； $\text{CO}_2\text{R}^a$ ； $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ； $\text{CONR}^a\text{R}^a$ ； $\text{CH}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ； $\text{CH}_2\text{OR}^a$ および $\text{OR}^a$ からなる群よりそれぞれ独立して各存在ごとに選択される1~4個の置換基で任意に置換され；

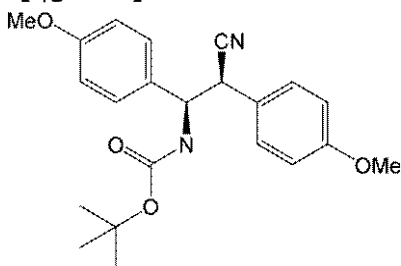
ここで、 $\text{R}^a$ は $\text{H}$ 、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキルおよび $\text{C}_1-\text{C}_4$ ハロアルキルから選択され；ここで、アリール基もしくはヘテロアリール基については、これらの置換基（例えば $\text{NR}^a\text{R}^a$ 、 $\text{OR}^a$ 、 $\text{SR}^a$ 、 $\text{R}^a$ ）のいずれかが2つが、該アリールもしくはヘテロアリールの基内の隣接原子上に存在する場合、化学的に可能であれば、それらが結合している原子と共に、該アリールもしくはヘテロアリールの基に縮合する環を形成してもよい；

で表される化合物、

または、農学的に許容されるその塩もしくは $\text{N}$ -オキシド

（ただし、

【化11】

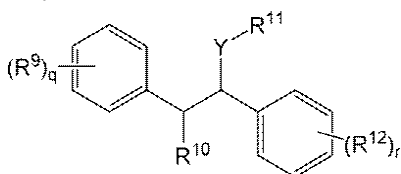


ではない)が提供される。

【0036】

前記化合物は、式VIIIa:

【化12】



VIIIa

式中、

$\text{Y}$ は独立して $\text{O}$ 、 $\text{NR}^{13}$ および $\text{CR}^{14}\text{R}^{14}$ から選択され；

$\text{R}^9$ および $\text{R}^{12}$ はそれぞれ独立して、各存在ごとに、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1-\text{C}_4$ ハロアルキル

10

20

30

40

50

、ハロゲン、ニトロ、 $OR^{15}$ 、 $SR^{15}$ 、シアノ、 $C_2-C_4$ アルケニル、 $C_2-C_4$ アルキニル、 $C_3-C_6$ シクロアルキルおよび $NR^{15}R^{15}$ から選択され；

$R^{10}$ は独立してCNおよび $C_2-C_4$ アルキニルから選択され；

$R^{11}$ は独立して $C(O)R^{16}$ 、 $CO_2-R^{16}$ 、 $CH_2-O-R^{16}$ 、 $S(O)OR^{16}$ 、 $SO_3R^{16}$ および $P(O)(OR^{16})_2$ から選択され；ただし、 $Y$ が $CR^{14}R^{14}$ であり、 $R^{10}$ がCNである場合、 $R^{11}$ は $CO_2R^{16}$ ではなく；

$R^{13}$ 、 $R^{14}$ および $R^{16}$ はそれぞれ独立して、各存在ごとに、H、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_3-C_6$ シクロアルキルおよび $C_1-C_4$ ハロアルキルから選択され；

$R^{15}$ は独立して、各存在ごとに、H、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C(O)-C_1-C_4$ アルキルおよび $C_1-C_4$ ハロアルキルから選択され；

$q$ および $r$ はそれぞれ独立して0、1、2、3、4および5から選択される整数であり、

ここで、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール（フェニル、ピフェニルおよびナフチルを含む）もしくはヘテロアリール基を含有するいずれの $R^9 \sim R^{16}$ の基においては、それらアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールの基が、化学的に可能であれば、オキソ； $=NR^a$ ； $=NOR^a$ ； $R^a$ ；ハロ；ニトロ；シアノ； $NR^aR^a$ ； $SO_3R^a$ ； $SO_2R^a$ ； $SO_2NR^aR^a$ ； $CO_2R^a$ ； $C(O)R^a$ ； $CONR^aR^a$ ； $CH_2NR^aR^a$ ； $CH_2OR^a$ および $OR^a$ からなる群よりそれぞれ独立して各存在ごとに選択される1~4個の置換基で任意に置換され；

ここで、 $R^a$ はH、 $C_1-C_4$ アルキルおよび $C_1-C_4$ ハロアルキルから選択され；ここで、アリール基もしくはヘテロアリール基については、これらの置換基（例えば $NR^aR^a$ 、 $OR^a$ 、 $SR^a$ 、 $R^a$ ）のいずれか2つが、該アリールもしくはヘテロアリールの基内の隣接原子上に存在する場合、化学的に可能であれば、それらが結合している原子と共に、該アリールもしくはヘテロアリールの基に縮合する環を形成してもよい；

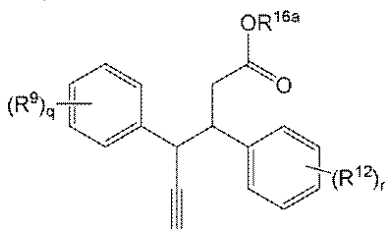
で表される化合物、

または、農学的に許容されるその塩もしくはN-オキシド、であってもよい。

【0037】

一実施形態において、式VIIIまたは式VIIIaで表される化合物は、式IX：

【化13】



IX

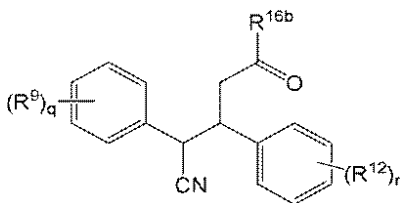
で表される化合物であり、

式中、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{16a}$ 、 $q$ および $r$ は、式VIIIまたは式VIIIaで表される化合物について上述した通りである。

【0038】

一実施形態において、式VIIIで表される化合物は、式X：

【化14】



X

で表される化合物であり、

式中、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{16b}$ 、 $q$ および $r$ は、式VIIIで表される化合物について上述した通りである。

10

20

30

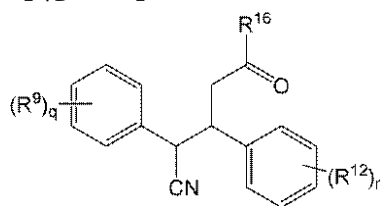
40

50

## 【 0 0 3 9 】

一実施形態において、式VIIIaで表される化合物は、式Xa：

## 【 化 1 5 】



Xa

10

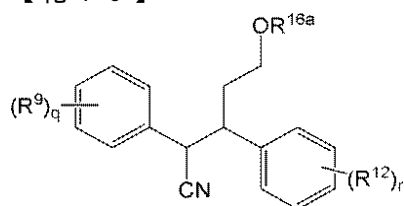
で表される化合物であり、

式中、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{16}$ 、 $q$ および $r$ は、式VIIIaで表される化合物について上述した通りである。

## 【 0 0 4 0 】

一実施形態において、式VIIIまたは式VIIIaで表される化合物は、式XI：

## 【 化 1 6 】



XI

20

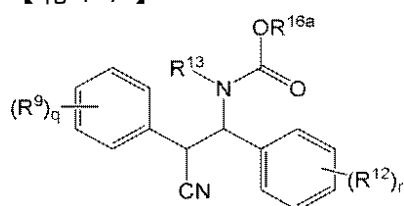
で表される化合物であり、

式中、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{16a}$ 、 $q$ および $r$ は、式VIIIまたは式VIIIaで表される化合物について上述した通りである。

## 【 0 0 4 1 】

一実施形態において、式VIIIまたは式VIIIaで表される化合物は、式XII：

## 【 化 1 7 】



XII

30

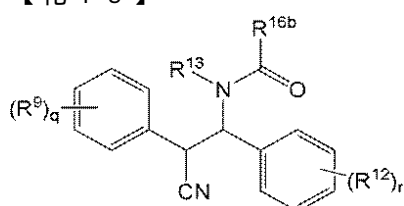
で表される化合物であり、

式中、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{16a}$ 、 $q$ および $r$ は、式VIIIまたは式VIIIaで表される化合物について上述した通りである。

## 【 0 0 4 2 】

一実施形態において、式VIIIまたは式VIIIaで表される化合物は、式XIII：

## 【 化 1 8 】



XIII

40

で表される化合物であり、

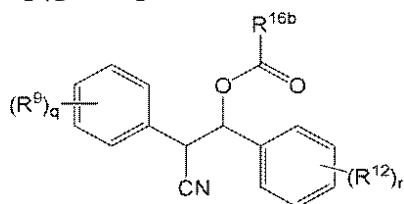
50

式中、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{16b}$ 、 $q$ および $r$ は、式VIIIまたは式VIIIaで表される化合物について上述した通りである。

【0043】

一実施形態において、式VIIIまたは式VIIIaで表される化合物は、式XIV：

【化19】



10

XIV

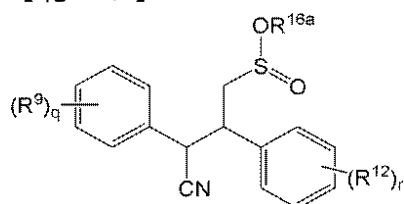
で表される化合物であり、

式中、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{16b}$ 、 $q$ および $r$ は、式VIIIまたは式VIIIaで表される化合物について上述した通りである。

【0044】

一実施形態において、式VIIIまたは式VIIIaで表される化合物は、式XV：

【化20】



20

XV

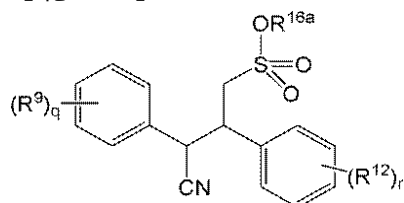
で表される化合物であり、

式中、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{16a}$ 、 $q$ および $r$ は、式VIIIまたは式VIIIaで表される化合物について上述した通りである。

【0045】

一実施形態において、式VIIIまたは式VIIIaで表される化合物は、式XVI：

【化21】



30

XVI

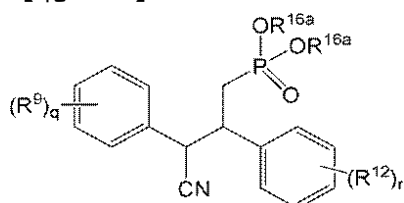
で表される化合物であり、

式中、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{16a}$ 、 $q$ および $r$ は、式VIIIまたは式VIIIaで表される化合物について上述した通りである。

【0046】

一実施形態において、式VIIIまたは式VIIIaで表される化合物は、式XVII：

【化22】



50

## XVII

で表される化合物であり、

式中、 $R^9$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{16a}$ 、 $q$ および $r$ は、式VIIIまたは式VIIIaで表される化合物について上述した通りである。

## 【0047】

以下の実施形態は、式(VIII)～(XVII)(式VIIIaおよびXaを含む)で表されるいずれの化合物にも適用される。これらの実施形態は独立しており、互いに代替可能である。どの一実施形態でも、化学的に許容できれば、他のどの実施形態と組み合わせることができる。言い換えれば、以下の実施形態で説明されるどの特徴も、(化学的に許容できれば)1つ以上の他の実施形態で説明される特徴と組み合わせることができる。具体的には、化合物が本明細書において例示または説明されている場合、どのレベルの一般論で表現されていても、その化合物を含む2つ以上の任意の下記実施形態を組み合わせ、本開示の一部を形成するさらなる実施形態を提供することができる。

10

## 【0048】

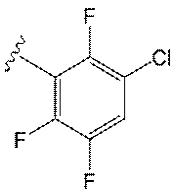
一実施形態において、 $q$ は1である。 $q$ が1である場合、単一の $R^9$ は、フェニル環の4位にある(分子の残りの部分は1位にある)ものとして行うことができる。一実施形態において、 $R^9$ は独立して $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_1$ - $C_4$ ハロアルキル、ハロゲンおよび $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルから選択される。一実施形態において、 $R^9$ はハロゲンであり、例えばフルオロである。したがって、 $R^9$ は、フェニル環の4位にあるハロゲン(例えばフルオロ)であってもよい(分子の残りの部分は1位にある)。

20

## 【0049】

一実施形態において、 $r$ は4である。一実施形態において、 $R^{12}$ は独立して $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_1$ - $C_4$ ハロアルキル、ハロゲンおよび $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルから選択される。 $R^{12}$ は、各存在においてハロゲンであることが考えられる。前記ハロゲン置換基は、同一または異なってもよい。例えば、 $r$ が2または4である場合、 $R^{12}$ は、全ての存在においてFであってもよい。別の例として、 $r$ が4である場合、 $R^3$ は、1つの存在においてClであり、そしてその他の3つの存在においてFであってもよい。特定の実施形態において、 $R^{12}$ 基が結合しているフェニル環は

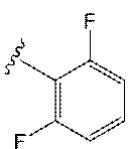
## 【化23】



30

である。別の特定の実施形態において、 $R^{12}$ 基が結合しているフェニル環は

## 【化24】



40

である。

## 【0050】

一実施形態において、 $R^{10}$ はCNである。代替実施形態において、 $R^{10}$ は $C_2$ - $C_4$ アルキニルであり、例えばエチニルである。

## 【0051】

一実施形態において、 $R^{10a}$ はCNである。代替実施形態において、 $R^{10a}$ は-C C- $R^{10c}$ である。好ましくは、 $R^{10a}$ は、エチニル(すなわち-C C-H)である。

## 【0052】

$R^{10b}$ は独立してH、 $C_1$ - $C_4$ アルキルおよび $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルから選択される。 $R^{10b}$ はH、Meおよび $CF_3$ から選択されてもよい。 $R^{10b}$ はMeであってもよい。好ましくは、 $R^{10b}$ はHで

50

ある。

【0053】

一実施形態において、YはOである。しかしながら、好ましくは、YはOではない。したがって、YはNR<sup>13</sup>およびCR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>から選択されてもよい。

【0054】

別の実施形態において、YはNR<sup>13</sup>である。R<sup>13</sup>は、好ましくはHである。したがって、YはNHであってもよい。さらに別の実施形態において、YはCR<sup>14</sup>R<sup>14</sup>である。R<sup>14</sup>は、好ましくは、各存在ごとにHである。したがって、YはCH<sub>2</sub>であってもよい。

【0055】

R<sup>11</sup>はC(O)R<sup>16a</sup>、CO<sub>2</sub>-R<sup>16b</sup>、CH<sub>2</sub>-O-R<sup>16b</sup>、S(O)OR<sup>16b</sup>、SO<sub>3</sub>R<sup>16b</sup>およびP(O)(OR<sup>16b</sup>)<sub>2</sub>から選択されてもよい。

10

【0056】

一実施形態において、R<sup>11</sup>はC(O)R<sup>16</sup>である。代替実施形態において、R<sup>11</sup>はCH<sub>2</sub>-O-R<sup>16</sup>であってもよい。これら実施形態において、R<sup>16</sup>は、好ましくはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、例えばメチルである。

【0057】

さらなる実施形態において、R<sup>11</sup>はS(O)OR<sup>15</sup>であり、またはR<sup>11</sup>はSO<sub>3</sub>R<sup>16</sup>であり、またはR<sup>11</sup>はP(O)(OR<sup>16</sup>)<sub>2</sub>である。これら実施形態において、R<sup>16</sup>は、好ましくはHである。

【0058】

あるいは、R<sup>11</sup>はCO<sub>2</sub>-R<sup>16</sup>であってもよい。本実施形態において、R<sup>16</sup>は独立してHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択されてもよい。したがって、R<sup>11</sup>はCO<sub>2</sub>Hであってもよく、またはR<sup>11</sup>はCO<sub>2</sub>Meであってもよい。

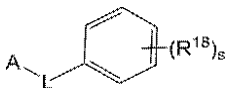
20

【0059】

(フラザン類、テトラゾール類および1,2,4-トリアゾール類)

本発明の第三の態様においては、式XVIII：

【化25】



XVIII

30

式中、

Aは独立してフラザン、テトラゾールおよび1,2,4-トリアゾールから選択され；

Lは独立して-NR<sup>19</sup>-CH<sub>2</sub>-、-O-N=CH-、-N=CH-および-NR<sup>19</sup>SO<sub>2</sub>-から選択され；

R<sup>18</sup>は独立して、各存在ごとに、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、ハロゲン、ニトロ、OR<sup>20</sup>、SR<sup>20</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>、シアノ、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルおよびNR<sup>20</sup>R<sup>20</sup>から選択され；

R<sup>19</sup>は独立してH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルから選択され；

R<sup>20</sup>は独立して、各存在ごとに、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルから選択され；

40

sは独立して0、1、2、3、4および5から選択される整数であり；

ここで、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール(フェニル、ピフェニルおよびナフチルを含む)もしくはヘテロアリールの基を含有するいずれのR<sup>17</sup>~R<sup>20</sup>の基においては、それらアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールの基が、化学的に可能であれば、オキソ；=NR<sup>a</sup>；=NOR<sup>a</sup>；R<sup>a</sup>；ハロ；ニトロ；シアノ；NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>；SO<sub>3</sub>R<sup>a</sup>；SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>；SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>；CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>；C(O)R<sup>a</sup>；CONR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>；CH<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>；CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>およびOR<sup>a</sup>からなる群よりそれぞれ独立して各存在ごとに選択される1~4個の置換基で任意に置換され；

ここで、R<sup>a</sup>はH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルから選択され；ここで、アリール基もしくはヘテロアリール基については、これらの置換基(例えばNR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>

50



、 $R^a$ ) のいずれか2つが、該アリールもしくはヘテロアリのルの基内の隣接原子上に存在する場合、化学的に可能であれば、それらが結合している原子と共に、該アリールもしくはヘテロアリのルの基に縮合する環を形成してもよい；

で表される化合物、

または、農学的に許容されるその塩もしくはN-オキシド、が提供される。

【0060】

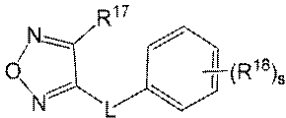
Lが $-NR^{19}-CH_2-$ と表現される場合、Lの $NR^{19}$ 部分の窒素原子はAに直接結合し、かつLの $CH_2$ 部分の炭素原子は本発明の化合物のフェニル環に直接結合していることを意味している。同様に、Lが $-O-N=CH-$ と表現される場合、Lの $-O-N$ 部分の酸素原子はAに直接結合し、かつLの $CH$ 部分の炭素原子は本発明の化合物のフェニル環に直接結合していることを意味している。同様に、Lが $-N=CH-$ と表現される場合、Lの窒素原子はAに直接結合し、かつLの $CH$ 部分の炭素原子は本発明の化合物のフェニル環に直接結合していることを意味している。同様に、Lが $-NR^{19}SO_2-$ と表現される場合、Lの $NR^{19}$ 部分の窒素原子はAに直接結合し、かつLの $S(O)_2$ 部分の硫黄原子は本発明の化合物のフェニル環に直接結合していることを意味している。

10

【0061】

一実施形態において、式XVIIIで表される化合物は、式XIX：

【化26】



20

XIX

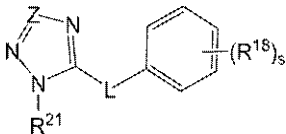
で表される化合物であり、

式中、L、 $R^{18}$ およびsは、式XVIIIで表される化合物について上述した通りであり、そして $R^{17}$ は独立して、各存在ごとに、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_4$ ハロアルキル、ハロゲン、ニトロ、 $OR^{20}$ 、 $SR^{20}$ 、 $SO_2R^{20}$ 、シアノ、 $C_2-C_4$ アルケニル、 $C_2-C_4$ アルキニル、 $C_3-C_6$ シクロアルキルおよび $NR^{20}R^{20}$ から選択される。

【0062】

一実施形態において、式XVIIIで表される化合物は、式XX：

【化27】



30

XX

で表される化合物であり、

式中、L、 $R^{18}$ およびsは、式XVIIIで表される化合物について上述した通りであり、そしてZは独立してNおよび $CR^{17}$ から選択され； $R^{17}$ は独立して、各存在ごとに、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_4$ ハロアルキル、ハロゲン、ニトロ、 $OR^{20}$ 、 $SR^{20}$ 、 $SO_2R^{20}$ 、シアノ、 $C_2-C_4$ アルケニル、 $C_2-C_4$ アルキニル、 $C_3-C_6$ シクロアルキルおよび $NR^{20}R^{20}$ から選択され；そして $R^{21}$ は独立してH、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_3-C_6$ シクロアルキルおよび $C_1-C_4$ ハロアルキルから選択される。

40

【0063】

(二環式ヘテロアリール化合物類)

本発明の第四の態様においては、式XXI：

【化28】

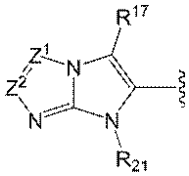


50

## XXI

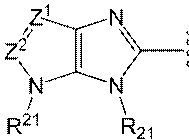
式中、  
R<sup>22</sup>は独立して

## 【化29】



および

## 【化30】



から選択され；

Z<sup>1</sup>およびZ<sup>2</sup>はそれぞれ独立してNおよびCR<sup>17</sup>から選択され；

R<sup>17</sup>およびR<sup>18</sup>はそれぞれ独立して、各存在ごとに、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、ハロゲン、ニトロ、OR<sup>20</sup>、SR<sup>20</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>、シアノ、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルおよびNR<sup>20</sup>R<sup>20</sup>から選択され；

R<sup>20</sup>は独立して、各存在ごとに、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C(O)-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルから選択され；

R<sup>21</sup>は独立して、各存在ごとに、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルから選択され；

sは独立して0、1、2、3、4および5から選択される整数であり；

ここで、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール（フェニル、ピフェニルおよびナフチルを含む）もしくはヘテロアリールの基を含有するいずれのR<sup>17</sup>~R<sup>21</sup>の基においては、それらアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールもしくはヘテロアリールの基が、化学的に可能であれば、オキソ；=NR<sup>a</sup>；=NOR<sup>a</sup>；R<sup>a</sup>；ハロ；ニトロ；シアノ；NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>；SO<sub>3</sub>R<sup>a</sup>；SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>；SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>；CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>；C(O)R<sup>a</sup>；CONR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>；CH<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>；CH<sub>2</sub>OR<sup>a</sup>およびOR<sup>a</sup>からなる群よりそれぞれ独立して各存在ごとに選択される1~4個の置換基で任意に置換され；

ここで、R<sup>a</sup>はH、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルから選択され；ここで、アリール基もしくはヘテロアリール基については、これらの置換基（例えばNR<sup>a</sup>R<sup>a</sup>、OR<sup>a</sup>、SR<sup>a</sup>、R<sup>a</sup>）のいずれか2つが、該アリールもしくはヘテロアリールの基内の隣接原子上に存在する場合、化学的に可能であれば、それらが結合している原子と共に、該アリールもしくはヘテロアリールの基に縮合する環を形成してもよい；

で表される化合物、

または、農学的に許容されるその塩もしくはN-オキシド、が提供される。

## 【0064】

本発明の第三および第四の態様に記載の化合物は関連している。したがって、記号（例えばR<sup>18</sup>）が両態様の間で共有されている場合、これらの記号が表す基は同じ定義を有する。

## 【0065】

一実施形態において、式XVIIIで表される化合物は、式XXII：

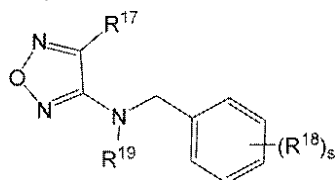
10

20

30

40

## 【化31】



XXII

で表される化合物であり、

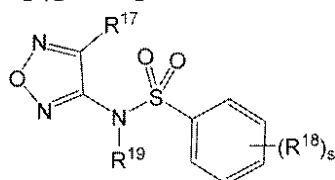
式中、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ および $s$ は、式XVIIIで表される化合物について上述した通りであり、そして $R^{17}$ は、式XIXで表される化合物について上述した通りである。

10

## 【0066】

一実施形態において、式XVIIIで表される化合物は、式XXIII：

## 【化32】



XXIII

で表される化合物であり、

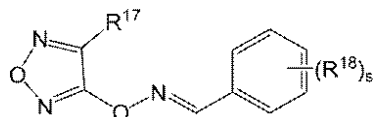
式中、 $R^{18}$ 、 $R^{19}$ および $s$ は、式XVIIIで表される化合物について上述した通りであり、そして $R^{17}$ は、式XIXで表される化合物について上述した通りである。

20

## 【0067】

一実施形態において、式XVIIIで表される化合物は、式XXIV：

## 【化33】



XXIV

で表される化合物であり、

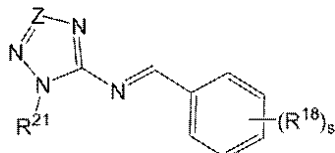
式中、 $R^{18}$ および $s$ は、式XVIIIで表される化合物について上述した通りであり、そして $R^{17}$ は、式XIXで表される化合物について上述した通りである。

30

## 【0068】

一実施形態において、式XXIIで表される化合物は、式XXV：

## 【化34】



XXV

で表される化合物であり、

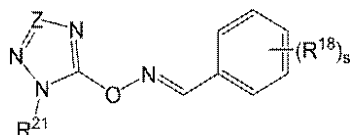
式中、 $R^{18}$ および $s$ は、式XXIIで表される化合物について上述した通りであり、そして $Z$ および $R^{21}$ は、式XXで表される化合物について上述した通りである。

40

## 【0069】

一実施形態において、式XXIIで表される化合物は、式XXVI：

## 【化35】



50

## XXVI

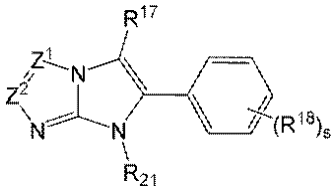
で表される化合物であり、

式中、 $R^{18}$ およびsは、式XXIIで表される化合物について上述した通りであり、そしてZおよび $R^{21}$ は、式XXで表される化合物について上述した通りである。

【0070】

一実施形態において、式XXIで表される化合物は、式XXVII：

【化36】



10

## XXVII

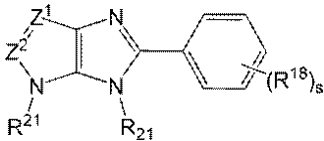
で表される化合物であり、

式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{21}$ およびsは、式XXIで表される化合物について上述した通りである。

【0071】

一実施形態において、式XXIで表される化合物は、式XXVIII：

【化37】



20

## XXVIII

で表される化合物であり、

式中、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{21}$ およびsは、式XXIで表される化合物について上述した通りである。

【0072】

以下の実施形態は、式(XVIII)～(XXVIII)で表されるいずれの化合物にも適用される。これらの実施形態は独立しており、互いに代替可能である。どの一実施形態でも、化学的に許容できれば、他のどの実施形態と組み合わせることができる。言い換えれば、以下の実施形態で説明されるどの特徴も、(化学的に許容できれば)1つ以上の他の実施形態で説明される特徴と組み合わせることができる。具体的には、化合物が本明細書において例示または説明されている場合、どのレベルの一般論で表現されていても、その化合物を含む2つ以上の任意の下記実施形態を組み合わせ、本開示の一部を形成するさらなる実施形態を提供することができる。

30

【0073】

一実施形態において、 $R^{17}$ は独立してH、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_1$ - $C_4$ ハロアルキル、ハロゲンおよび $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルから選択される。したがって、 $R^{17}$ は独立して $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_1$ - $C_4$ ハロアルキル、ハロゲンおよび $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルから選択されてもよい。特定の

40

【0074】

一実施形態において、 $R^{18}$ は独立して、各存在ごとに、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、 $C_1$ - $C_4$ ハロアルキル、ハロゲン、 $SO_2R^{20}$ および $C_3$ - $C_6$ シクロアルキルから選択される。1つの存在において、 $R^{18}$ は $C_1$ - $C_4$ アルキルであり、例えばメチルであるものとすることができる。1つ以上の存在において、 $R^{18}$ は $SO_2R^{20}$ であり、例えば $SO_2Me$ であるものとすることができる。1つの存在において、 $R^{18}$ は $C_1$ - $C_4$ ハロアルキルであり、例えば $CF_3$ であるものとすることができる。1つの存在において、 $R^{18}$ はハロであるものとすることもできる。一実施形態において、sは3である。特定の

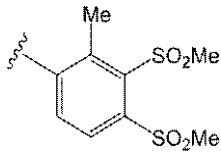
50

ルキル（例えばメチル）基、 $\text{SO}_2\text{R}^{20}$ （例えば $\text{SO}_2\text{Me}$ ）基、および $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ハロアルキル（例えば $\text{CF}_3$ ）基を表す。あるいは、sは3であり、そして $\text{R}^{18}$ は、1つの存在において $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ アルキル（例えば、メチル）基を、その他の2つの存在において $\text{SO}_2\text{R}^{20}$ （例えば $\text{SO}_2\text{Me}$ ）基を表す。別の実施形態において、sは2である。特定の一実施形態において、sは2であり、そして $\text{R}^{18}$ は、それぞれハロゲン（例えばCl）基および $\text{SO}_2\text{R}^{20}$ （例えば $\text{SO}_2\text{Me}$ ）を表す。

## 【0075】

特定の実施形態において、 $\text{R}^{18}$ 基が結合しているフェニル環は

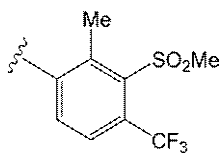
## 【化38】



10

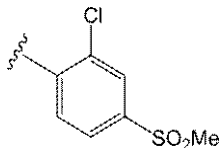
である。別の特定の実施形態において、 $\text{R}^{18}$ 基が結合しているフェニル環は

## 【化39】



である。さらに別の特定の実施形態において、 $\text{R}^{18}$ 基が結合しているフェニル環は

## 【化40】



20

である。

## 【0076】

一実施形態において、Lは $-\text{NR}^{19}-\text{CH}_2-$ である。好ましくは、 $\text{R}^{19}$ はHである。したがって、Lは $-\text{NHCH}_2-$ であってもよい。あるいは、Lは $-\text{O}-\text{N}=\text{CH}-$ であってもよい。別の代替において、Lは $-\text{N}=\text{CH}-$ であってもよい。さらに別の代替実施形態において、Lは $-\text{NR}^{19}\text{SO}_2-$ である。したがって、Lは $\text{NHSO}_2$ であってもよい。

30

## 【0077】

一実施形態において、 $\text{Z}^1$ は $\text{CR}^{17}$ であり、例えばCHである。あるいは、 $\text{Z}^1$ はNである。

## 【0078】

一実施形態において、 $\text{Z}^2$ は $\text{CR}^{17}$ であり、例えばCHである。好ましくは、 $\text{Z}^2$ はNである。

## 【0079】

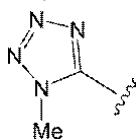
一実施形態において、 $\text{R}^{21}$ はHである。別の実施形態において、 $\text{R}^{21}$ は $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ アルキルであり、例えばメチルである。

## 【0080】

一実施形態において、Zは $\text{CR}^{17}$ であり、例えばCHである。好ましくは、ZはNである。好ましい実施形態において、式XX、XXVおよびXXVIの化合物のヘテロ環式部分は

40

## 【化41】



である。

## 【0081】

一実施形態において、 $\text{Z}^1$ は $\text{CR}^{17}$ であり、例えばCHである。あるいは、 $\text{Z}^1$ はNである。

## 【0082】

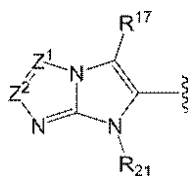
一実施形態において、 $\text{Z}^2$ は $\text{CR}^{17}$ であり、例えばCHである。あるいは、 $\text{Z}^2$ はNである。

50

【 0 0 8 3 】

一実施形態において、 $R^{22}$ は

【化 4 2】

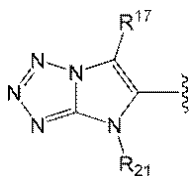


である。

【 0 0 8 4 】

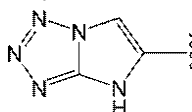
別の実施形態において、 $R^{22}$ は

【化 4 3】



であり、例えば

【化 4 4】

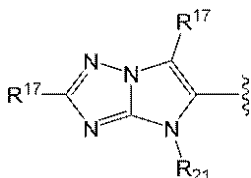


である。

【 0 0 8 5 】

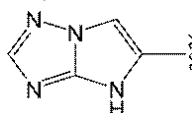
さらに別の実施形態において、 $R^{22}$ は

【化 4 5】



であり、例えば

【化 4 6】

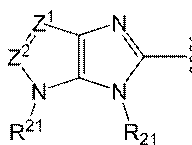


である。

【 0 0 8 6 】

一実施形態において、 $R^{22}$ は

【化 4 7】



である。

【 0 0 8 7 】

別の実施形態において、 $R^{22}$ は

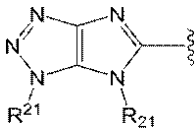
10

20

30

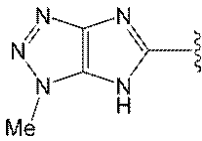
40

## 【化48】



であり、例えば

## 【化49】



である。

## 【0088】

いずれの上記態様および実施形態において、ヘテロアリール基は、独立して0、SおよびNから選択される1~4個のヘテロ原子を含む（言い換えれば、環系を形成する原子の1~4個は0、SおよびNから選択される）芳香族（すなわち、 $2(2n+1)$  電子を含有する環系）5~10員環系であってもよい。したがって、ヘテロアリール基は、独立して以下から選択されてもよい：ヘテロ芳香環が、独立して0、SおよびNから選択される1~4個のヘテロ原子で置換された5員ヘテロアリール基；ならびにヘテロ芳香環が、1~3個（例えば、1~2個）の窒素原子で置換された6員ヘテロアリール基；ヘテロ芳香族系が、独立して0、SおよびNから選択される1~4個のヘテロ原子で置換された9員二環式ヘテロアリール基；ヘテロ芳香族系が、1~4個の窒素原子で置換された10員二環式ヘテロアリール基。特に、ヘテロアリール基は、独立して以下から選択されてもよい：ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、テトラゾール；ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン、インドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、ベンズイソオキサゾール、プリン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、プテリジン、フタラジン、ナフチリジン。ヘテロアリール基は、そのヘテロ芳香環が0、SおよびNHから独立して選択される1つのヘテロ原子基で置換され、かつその環がカルボニル基も含む6員ヘテロアリール基であってもよい。そのような基には、ピリドンおよびピラノンが含まれる。

## 【0089】

いずれの上記態様および実施形態において、ヘテロシクロアルキル基は、独立して0、SおよびNから選択される1または2個のヘテロ原子を含む（言い換えれば、環系を形成する1~2個の原子は0、SおよびNから選択される）、3~8員の飽和または部分的に飽和の環である。部分的に飽和とは、環が1つまたは2つの二重結合を含み得ることを意味する。これは、5~8員の環に特に当てはまる。二重結合は通常、2個の炭素原子の間にあるが、炭素原子と窒素原子との間であってもよい。ヘテロシクロアルキル基の例としては、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、ジオキサソラン、アゼピンが含まれる。

## 【0090】

いずれの上記態様および実施態様において、ハロアルキル基は、任意の量のハロゲン置換基を有することができる。その基は、単一のハロゲン置換基を含んでいてもよく、2個または3個のハロゲン置換基を有していてもよく、またはハロゲン置換基で飽和されていてもよい。

## 【0091】

一実施形態において、アリールまたはヘテロアリールの基を含む任意の $R^1$ ~ $R^{22}$ 基においては、それらアリールまたはヘテロアリールの基が、化学的に可能であれば、 $R^a$ ；ハロ

10

20

30

40

50

; ニトロ; シアノ;  $\text{NR}^a\text{R}^a$ ;  $\text{SO}_3\text{R}^a$ ;  $\text{SO}_2\text{R}^a$ ;  $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ;  $\text{CO}_2\text{R}^a$ ;  $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ;  $\text{CONR}^a\text{R}^a$ ;  $\text{CH}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ;  $\text{CH}_2\text{OR}^a$ および $\text{OR}^a$ からなる群よりそれぞれ独立して各存在ごとに選択される1~4個の置換基で任意に置換され; ここで、 $\text{R}^a$ はH、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ アルキルおよび $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ハロアルキルから選択され; そしてここで、隣接原子上に存在し、かつ $\text{R}^a$ 基を含むいずれか2つの置換基は、一緒になって環を形成してもよい。

【0092】

一実施形態において、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルの基を含む任意の $\text{R}^1$ ~ $\text{R}^{22}$ 基においては、それらアルキル、ハロアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルの基が、化学的に可能であれば、オキソ;  $=\text{NR}^a$ ;  $=\text{NOR}^a$ ;  $\text{R}^a$ ; ハロ; ニトロ; シアノ;  $\text{NR}^a\text{R}^a$ ;  $\text{SO}_3\text{R}^a$ ;  $\text{SO}_2\text{R}^a$ ;  $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ;  $\text{CO}_2\text{R}^a$ ;  $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ ;  $\text{ONR}^a\text{R}^a$ ;  $\text{CH}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ ;  $\text{CH}_2\text{OR}^a$ および $\text{OR}^a$ からなる群よりそれぞれ独立して各存在ごとに選択される1~4個の置換基で任意に置換され; ここで、 $\text{R}^a$ はH、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ アルキルおよび $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ ハロアルキルから選択される。

10

【0093】

$\text{SO}_3\text{R}$ として表される基は、通常、構造 $\text{S}(\text{O})_2\text{OR}$ を有する基である。 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ として表される基は、通常、構造 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}$ を有する基である。 $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^a$ として表される基は、通常、構造 $\text{S}(\text{O})_2\text{NRR}$ を有する基である。

【0094】

1つ以上の不斉炭素原子を含有する本発明の化合物は、2つ以上の立体異性体として存在することができる。本発明の化合物が $\text{C}=\text{C}$ または $\text{C}=\text{N}$ 基などの二重結合を含む場合、幾何学的なシス/トランス(またはZ/E)異性体があり得る。構造異性体が低エネルギー障壁を介して相互変換可能である場合、互変異性が起こり得る。これは、例えばイミノ、ケト、もしくはオキシム基を含有する本発明の化合物において、プロトン互変異性の形態、つまり、芳香族部分を含む化合物において、いわゆる原子価互変異性の形態をとることができる。したがって、単一化合物は、複数のタイプの異性を示し得るということになる。

20

【0095】

本発明の化合物の全ての立体異性体、幾何異性体および互変異性体形態が、複数のタイプの異性を示す化合物、および1つ以上のそれらの混合物を含めて、本発明の範囲内に含まれる。また、対イオンが、例えばd-乳酸塩もしくはl-リシンなどのように光学的に活性であるような、または、例えばdl-酒石酸塩もしくはdl-アルギニンのようにラセミであるような酸付加塩または塩基付加塩も含まれる。

30

【0096】

本発明の化合物は、農学的に許容される塩の形態で得る、保管するおよび/または使用することができる。適切な塩には、塩酸、硫酸、リン酸、硝酸、炭酸、ホウ酸、スルファミン酸、および臭化水素酸などの許容される無機酸の塩、または、酢酸、プロピオン酸、酪酸、酒石酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、クエン酸、乳酸、ムチン酸、グルコン酸、安息香酸、コハク酸、シュウ酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、サリチル酸、スルファニル酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、エデト酸、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、ラウリン酸、パントテン酸、タンニン酸、アスコルビン酸、および吉草酸などの農学的に許容される有機酸の塩が含まれるが、これらに限定されない。適切な塩には、例えば、Na、Ca、K、Li、Mg、アンモニウム、トリメチルスルホニウムなどの対イオンなどの無機および有機塩基の塩も含まれる。化合物は、N-オキシドの形態で得る、保管するおよび/または使用することもできる。

40

【0097】

シス/トランス異性体は、当業者によく知られている、例えばクロマトグラフィーおよび分別結晶などの従来技術により分離され得る。

【0098】

個々のエナンチオマーの製造/単離のための従来技術には、必要に応じて、適切な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または、例えばキラル高圧液体クロマトグラフィー

50



(HPLC)を使用したラセミ体(または塩もしくは誘導体のラセミ体)の分割が含まれる。したがって、クロマトグラフィー、典型的にはHPLCを使用して、不斉樹脂上で、通常はヘプタンまたはヘキサンなどの炭化水素からなり、イソプロパノールを0~50容量%で、典型的には2%~20%で含有する移動相、そして特定の実施例については、0~5容量%のアルキルアミン、例えば0.1%ジエチルアミンを含有する移動相を用いて、本発明のキラル化合物(およびそのキラル前駆体)をエナンチオマーに富む形態で得ることができる。溶出液を濃縮すると、濃縮混合物が得られる。

【0099】

あるいは、ラセミ体(またはラセミ前駆体)を、適切な光学活性化合物、例えばアルコールと、または、本発明の化合物が酸性または塩基性部分を含む場合、1-フェニルエチルアミンもしくは酒石酸などの塩基もしくは酸と反応させることができる。得られたジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィーおよび/または分別結晶により分離し、そしてジアステレオ異性体の一方または両方を、当業者によく知られている手段により対応する純粋なエナンチオマーに変換することができる。

【0100】

ラセミ体が結晶化する場合、2つの異なるタイプの結晶があり得る。第一のタイプは、上記に言及したラセミ化合物(真のラセミ体)であり、両方のエナンチオマーを等モル量で含む1つの均一な結晶の形態が生成される。第二のタイプは、ラセミ混合物または複合体であり、2つの結晶の形態が等モル量で生成され、それぞれが単一のエナンチオマーを含む。

【0101】

ラセミ混合物中に存在する結晶形態の両方が同一の物理的特性を有するが、それらは真のラセミ体と比較して異なる物理的特性を有し得る。ラセミ混合物は、当業者に知られている従来技術により分離することができる:例えば、非特許文献1を参照。

【0102】

本発明の化合物の活性を、様々な*in silico*、*in vitro*および*in vivo*アッセイにより評価することができる。種々の化合物の*in silico*解析は、最終的な*in vitro*およびさらには*in vivo*活性の予測となることが実証されている。

【0103】

本発明はまた、全ての環境的に許容できる式I~XXIXで表される同位体標識化合物およびそれらの合成を含み、該化合物においては、1つ以上の原子が同じ原子番号を有する原子で置換されているが、原子質量または質量数が通常天然に見られるその原子質量または質量数とは異なる。

【0104】

本発明の化合物に含有されるのに適した同位体の例としては、以下の同位体が含まれる:<sup>2</sup>Hおよび<sup>3</sup>Hなどの水素、<sup>11</sup>C、<sup>13</sup>Cおよび<sup>14</sup>Cなどの炭素、<sup>36</sup>Clなどの塩素、<sup>18</sup>Fなどのフッ素、<sup>123</sup>Iおよび<sup>125</sup>Iなどのヨウ素、<sup>13</sup>Nおよび<sup>15</sup>Nなどの窒素、<sup>15</sup>O、<sup>17</sup>Oおよび<sup>18</sup>Oなどの酸素、<sup>32</sup>Pなどのリン、ならびに<sup>35</sup>Sなどの硫黄。

【0105】

同位体標識化合物は、一般的に、当業者に知られている従来技術により、または説明したものと類似の方法により、以前に用いた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いて調製することができる。

【0106】

本明細書を通じて、これらの略語は以下の意味を有する:

DCE	- ジクロロエタン	DCM	- ジクロロメタン
DMAP	- N、N-ジメチル-4-アミノピリジン	DMF	- ジメチルホルムアミド
DMSO	- ジメチルスルホキシド	mCPBA	- メタ-クロロ過安息香酸
THF	- テトラヒドロフラン	TLC	- 薄層クロマトグラフィー
TMS	- トリメチルシリル		

【0107】

10

20

30

40

50

本明細書の説明および特許請求の範囲を通して、単語「含む」および「含有する」ならびにその単語の変形、例えば「含んでいる」は、「含むがこれらに限定されない」を意味し、そして他の部分、添加剤、成分、整数または工程を除外することを意図していない（および除外しない）。

【0108】

本明細書の説明および特許請求の範囲を通して、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、単数形は複数形を包含する。特に、不定冠詞が使用される場合、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、明細書は、単数だけでなく複数も検討するものと理解されるべきである。

【0109】

本発明の特定の態様、実施形態または実施例に関連して説明される特徴、整数、特性、化合物、化学的部分または基は、本明細書に記載の他の態様、実施形態または実施例に、互換性がない場合を除き適用可能であることが理解されるべきである。

【0110】

適切な場合、本発明の化合物は、ある濃度または施用量で、除草剤として使用することができる。

【0111】

本発明の別の態様によれば、雑草を防除する方法が提供され、該方法は、農学的に有効でかつ実質的に（作物にとって）非植物毒性な量の本発明の化合物を、植物そのものまたは植物が育つ予定の場所に施用することを含む。

【0112】

殺虫剤は、葉面散布、茎散布、灌注または点滴施用（薬品混入灌漑）として、植物もしくは植物の果実もしくは土壌へ、または不活性基材（例えば砂、岩綿、ガラス綿のような無機基材；パーライト、パーミキュライト、ゼオライトもしくは膨張性粘土のような膨張性鉱物）、Pumbe、火砕流物質もしくは材料、合成有機基材（例えば、ポリウレタン）、有機基材（例えば、泥炭、堆肥、コイア、木材繊維もしくはチップのような木の廃棄物、木の樹皮）または液体基材（例えばフローティング水耕システム、薄膜水耕、空中栽培）へ施用することができる。

【0113】

さらなる態様において、本発明はまた、有効な量の活性な本発明の化合物を含む除草組成物に関する。組成物は、1つ以上の追加の除草剤をさらに含んでもよい。

【0114】

「有効でかつ非植物毒性な量」という用語は、作物上に存在するまたはよく見られる標的害虫を防除もしくは殺すのに十分であり、かつ作物に重大な悪影響を与えない、または実際に標的生物の非存在下での植物の活力および収量に好ましい効果を有する本発明の殺虫剤の量を意味する。その量は防除される害虫、作物の種類、気候条件および殺虫組成物に含まれる化合物に応じてして変化する。この量は体系的な圃場試験により決定することができ、それは当業者の能力の範囲内にある。

【0115】

それらの特定の物理的および/または化学的特性に応じて、本発明の活性化合物は、溶液、エマルジョン、懸濁液、粉末、発泡体、ペースト、顆粒、エアロゾル、ポリマー物質中のマイクロカプセルとして、またULV冷温噴霧剤として製剤化することができる。

【0116】

活性化合物は、未希釈で、または、例えばすぐに使用できる溶液、エマルジョン、水性もしくは油性懸濁液、粉末剤、水和剤、ペースト剤、可溶性粉末剤、粉剤、可溶性粒剤、放散用粒剤、サスポエマルジョン濃縮物、活性化合物を含浸させた天然物質、活性化合物を含浸させた合成物質、肥料、およびまたポリマー物質中のマイクロカプセルなどの製剤の形態で使用することができる。施用は、例えば、散水、スプレー、噴霧、散布、散粉、発泡、拡散などにより行われ得る。また、超微量法により活性化合物を施用すること、または活性化合物の調剤もしくは活性化合物そのものを土壌に注入することも可能である。

10

20

30

40

50

## 【0117】

本発明の化合物を含有する製剤は、既知の方法で製造され、例えば、必要に応じて界面活性剤（例えば、乳化剤および/または分散剤および/または泡形成剤）を使用し、化合物を増量剤（例えば、液体溶媒および/または固体担体）と混合することによる。製剤は、工場/生産施設内、または、あるいは施用の前もしくは最中のいずれで調製される。

## 【0118】

補助剤は、組成物自体および/またはそれに由来する調製物（例えば、スプレー液）に、特定の技術的特性および/または、さらに特定の生物学的特性などの特定の特性を加えるのに適している物質であり。典型的な適切な補助剤は、増量剤、溶媒および担体である。

10

## 【0119】

適切な増量剤は、例えば、水、例えば芳香族および非芳香族炭化水素のクラスからの極性および非極性有機化学的液体（パラフィン、アルキルベンゼン、アルキルナフタレン、クロロベンゼンなど）、アルコールおよびポリオール（適切な場合、置換、エーテル化および/またはエステル化もされ得る）、ケトン（アセトン、シクロヘキサノンなど）、エステル（脂肪および油を含む）および（ポリ）エーテル、非置換および置換アミン、アミド、ラクタム（例えば、N-アルキルピロリドンなど）、およびラクトン、スルホンならびにスルホキシド（ジメチルスルホキシドなど）である。

## 【0120】

使用される増量剤が水である場合、例えば有機溶媒を補助溶媒として使用することも可能である。基本的に、適切な液体溶媒は、次の通りである：キシレン、トルエンまたはアルキルナフタレンなどの芳香族化合物、クロロベンゼン、クロロエチレンまたは塩化メチレンなどの塩素化芳香族化合物および塩素化脂肪族炭化水素、例えば石油留分などの、シクロヘキサノンまたはパラフィンなどの脂肪族炭化水素、ブタノールまたはグリコールなどのアルコール、およびまた、それらのエーテルおよびエステル、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノンなどのケトン、ジメチルホルムアミドならびにジメチルスルホキシドなどの強い極性溶媒。

20

## 【0121】

適切な固体担体は、次の通りである：例えばアンモニウム塩、およびカオリン、粘土、タルク、チョーク、石英、アタパルジャイト、モンモリロナイトまたは珪藻土などの粉砕天然鉱物、ならびに微粉末シリカ、アルミナおよびケイ酸塩などの粉砕合成鉱物；粒剤に適する固体担体は、次の通りである：例えば方解石、大理石、軽石、海泡石および白雲石などの破砕および分画天然石、およびまた、無機および有機粗びき粉の合成顆粒、ならびに紙、おがくず、ココナッツ殻、トウモロコシ穂軸およびタバコの茎などの有機材料の顆粒；適切な乳化剤および/または発泡剤は、次の通りである：例えばポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪アルコールエーテルなどの非イオン性およびアニオン性乳化剤、例えばアルキルアリアルポリグリコールエーテル、アルキルスルホネート、アルキルスルフェート、アリアルスルホネート、およびまたタンパク質加水分解物；適切な分散剤は、例えば、アルコール-POEおよび/もしくは-POPエーテル、酸および/もしくはPOP-POEエステル、アルキルアリアルおよび/もしくはPOP-POEエーテル、脂肪-および/もしくはPOP-POE付加物、POE-および/もしくはPOP-ポリオール誘導体、POE-および/もしくはPOP-ソルピタン-もしくは-糖付加物、アルキルもしくはアリアル硫酸塩、アルキル-もしくはアリアルスルホネートおよびアルキルもしくはアリアルホスフェートまたは対応するPOエーテル付加物のクラスからの非イオン性および/もしくはイオン性物質である。さらに、適切なオリゴマーもしくはポリマーは、例えばビニルモノマーから、アクリル酸から、EOおよび/もしくはPO単独から、または、例えば、（ポリ）アルコールもしくは（ポリ）アミンとの組み合わせから誘導されるものである。リグニンおよびそのスルホン酸誘導体、非修飾および修飾セルロース、芳香族および/もしくは脂肪族スルホン酸ならびにそれらのホルムアルデヒドとの付加物を使用することも可能である。

30

40

## 【0122】

50

カルボキシメチルセルロースなどの、ならびに、アラビアガム、ポリビニルアルコールおよびポリ酢酸ビニルなどの粉末、顆粒またはラテックスの形態の天然および合成ポリマー、およびセファリンおよびレシチンなどの天然リン脂質、および合成リン脂質などの粘着付与剤を、製剤に使用することができる。

【0123】

さらなる添加剤は、鉱油および植物油であってもよい。例えば、酸化鉄、酸化チタンおよびブルシアンブルーなどの無機顔料、ならびにアリザリン染料、アゾ染料および金属フタロシアニン染料などの有機染料、ならびに鉄、マンガン、ホウ素、銅、コバルト、モリブデンおよび亜鉛の塩などの微量栄養素などの着色剤を添加することも可能である。他に考えられる添加物は、香料、鉱物または植物、必要に応じて修飾された油およびワックス

10

【0124】

製剤はまた、例えば、低温安定化剤、防腐剤、酸化防止剤、光安定剤または化学的および/または物理的安定性を向上させる他の薬剤などの安定化剤を含んでいてもよい。

【0125】

製剤は、一般的に、活性化合物を0.01~98重量%、好ましくは0.1~95重量%、特に好ましくは0.5~90重量%含む。

【0126】

本発明の活性化合物は、他の既知除草剤との混合物として、例えば活性スペクトルを向上させるために、または耐性の発現を軽減または遅らせるために使用することもできる。

20

【0127】

殺線虫剤、殺ダニ剤、防カビ剤、殺虫剤もしくは殺菌剤などの他の既知の活性化合物との、または肥料および成長調節剤、薬害軽減剤もしくは情報化学物質との混合物も可能である。

【0128】

本発明の活性化合物の例示的な施用量は、次の通りである：葉を処置する場合：0.1~10000g/ha、好ましくは10~1000g/ha、特に好ましくは50~300g/ha（散水または点滴により施用を行う場合、特に岩綿またはパーライトなどの不活性基材を使用する場合、施用量を低減することも可能である）；土壌を処置する場合：0.1~10000g/ha、好ましくは1~5000g/ha。

30

【0129】

化合物を施用するために使用され得る製剤は、特に活性試験の文脈では、全ての化合物をDMSO中10%の溶液として提供する。溶解性の問題がある場合、これはアセトンを追加することにより改善することができる（例えば、DMSO溶液/懸濁液を50%希釈し、DMSO/アセトン中化合物が5%の溶液を得る）。その後施用製剤を、DMSO（またはDMSO/アセトン）溶液を0.1%トウイーン20（商標）水溶液に添加して必要な濃度にするにより得る。スプレーできるエマルジョンが得られる可能性が高い。結晶化が発生し、矛盾した結果が得られた場合、DMSOを試験溶液にさらに追加することができる。

【0130】

本発明の組成物は、農業、温室、森林または園芸で使用される植物品種、そして特に、穀物（例えば小麦、大麦、ライ麦、キビ、およびオートムギ）、トウモロコシ、綿、大豆、米、ジャガイモ、ヒマワリ、マメ、コーヒー、ビート（例えば、テンサイおよび飼料用ビート）、ピーナッツ、野菜（例えばトマト、キュウリ、玉ねぎおよびレタス）、芝生、果物およびナッツの木（例えばリンゴ、梨、桃、ネクタリン、アプリコット、ヘーゼルナッツ、ペカン、マカダミア、ピスタチオ）、ソフトフルーツ（例えば、イチゴ、ラズベリー、クロフサスグリ、アカフサスグリ）、ブドウの木、バナナ、ココアならびに観賞植物を保護するのに適している。

40

【0131】

本発明の活性化合物は、良好な植物耐性および温血動物への好都合な毒性、ならびに環境に良好に耐容されることと組み合わせ、植物および植物器官を保護すること、収穫量

50

を増加させること、収穫物の品質を向上させること、ならびに農業、園芸、畜産、森林、庭園およびレジャー施設で見られる動物害虫、特に線虫を防除すること、保管製品および材料の保護、および衛生部門における保護に適している。それらは、好ましくは、作物保護剤として使用され得る。

【0132】

(除草剤としての使用)

本発明のいくつかの化合物はまた、経済的に重要な単子-および双子葉有害植物の広域スペクトルに対して除草活性を有し得る。本発明のいくつかの化合物は、単子葉植物に対して除草活性を示すが、双子葉作物に対して活性がないまたはほとんど活性がなくてもよい。本発明の他の化合物は、選択的であってもよく、双子葉植物に対して優れた除草活性を示すが、単子葉作物に対して活性がないまたはほとんど活性がなくてもよい。

10

【0133】

地下茎、根茎または他の多年生植物器官から芽を生成する難防除多年生雑草も、除草剤化合物により防除され得る。ここでは、その物質を、播種前法、発芽前法および/または発芽後法により施用することができる。

【0134】

以下は、除草化合物により防除され得る単子葉雑草の具体例である：カラスムギ属、スズメノテッポウ属、ピロードキビ属、メヒシバ属、ライグラス属、ヒエ属、キビ属、クサヨシ属、イチゴツナギ属、エノコログサ属、ならびにまた、イヌムギ、カラスノチャヒキ、プロマス・エレクタス、ウマノチャヒキおよびスズメノチャヒキ属、ならびに一年生の群からのカヤツリグサ種、ならびに、多年生の群からのカモジグサ属、ギョウギシバ属、チガヤおよびソルガム、ならびにまた、多年生カヤツリグサ種。

20

【0135】

以下は、除草化合物により防除され得る双子葉雑草の具体例である：一年生植物の場合、イチビ属、ヒユ属、アカザ属、キク属、シラホシムグラなどのヤエムグラ属、サツマイモ属、ホウキギ属、オドリコソウ属、マトリカリア属、アサガオ属、タデ属、キンゴジカ属、シロガラシ属、ナス属、ハコベ属、ペロニカ属、およびビオラ属、オナモミ属、ならびに、多年生植物の場合、セイヨウヒルガオ、アザミ、ギシギシおよびヨモギ。

【0136】

除草化合物を、発芽前または発芽中の土壌表面に施用した場合、雑草の苗は完全に出芽を阻害または妨げられるか、さもなければ雑草は子葉期に達するまでは成長するが、その後それらの成長は停止し、最終的に完全に枯死する。

30

【0137】

除草化合物を、発芽後に植物の緑の部分に施用した場合、成長は通常処置後に停止し、そして雑草植物は施用の時点での成長段階に実質的に留まるか、または完全に枯死し、そうしてこの方法で、雑草との競合を迅速にかつ持続的な方法で排除する。

【0138】

(合成)

当技術分野で知られている方法の適応は、本発明の化合物の製造に適用することができることを当業者は理解するであろう。

40

【0139】

例えば、当業者は非特許文献2~8などのような標準的な教科書、および参考としてそれらの中にある参照にすぐに精通するであろう。

【0140】

当業者は、有機および特にヘテロ環式分子を合成するための広範な方法に精通しており、そしてこれらは、非特許文献5、非特許文献8、および非特許文献9などの教科書に記載されたように、共通の一般的知識を表す。

【0141】

熟練した化学者は、所与の目的化合物の合成反応の最も効率的な順序について、その判断と技術を発揮し、そして必要に応じて保護基を使用する。これはとりわけ、特定の基材

50

に存在する他の官能基の性質などの要因によって決まる。明らかに、関連する化学の種類は、前記合成工程で使用される試薬の選択、使用される保護基の必要性および種類、ならびに保護/脱保護工程を達成するための順序に影響を与えるであろう。これらおよびその他の反応パラメータは、標準的な教科書および本明細書にて提供される実施例を参照することにより当業者には明らかであろう。

【0142】

反応しやすい官能基は、本発明の化合物の合成中に保護および脱保護する必要がある。これは、例えば非特許文献10およびその中の参考文献に記載のような、従来の方法により達成することができる。

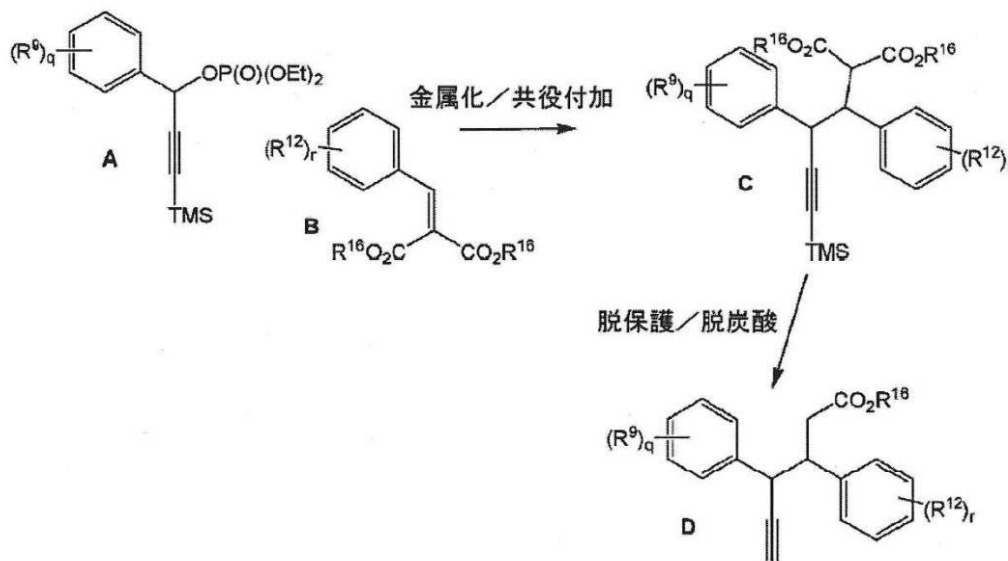
【0143】

本発明の特定の化合物は、以下の一般的合成スキームにしたがって製造することができる。本発明の特定の化合物は、実施例1~4に記載の方法またはその類似の方法にしたがって製造することができる。

【0144】

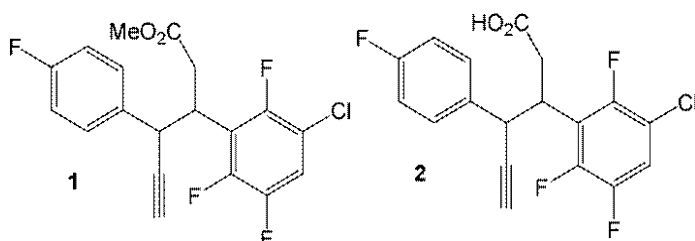
(一般的合成スキーム)

【化50】



アルキンAの金属化反応(例えば、 $(^i\text{PrO})_4\text{Ti}$ および $^i\text{PrMgCl}$ を、必要に応じてエーテル中で室温で使用して)に続いてアルケンBへの共役付加により、化合物Cを得ることができる。TMS保護基の除去(例えば、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ を、必要に応じてメタノール中で室温で使用して)に続いて脱炭酸( $\text{R}^{16}$ がMeまたはEtである化合物について、この反応を $\text{LiCl}$ の存在下にて、DMSO中で150で行うことができる)により、アルキンDを得ることができる。 $\text{R}^{16}$ がHである化合物は、典型的には、この経路により、メチルまたはエチルエステルを使用して、その後そのエステルを加水分解して(例えば、 $\text{NaOH}$ および水を、必要に応じてTHF中で室温で使用して)カルボン酸を生成することにより製造することができる。この経路は、式IXで表される化合物に特に有用であり、その例は化合物1および2である:

【化51】



10

20

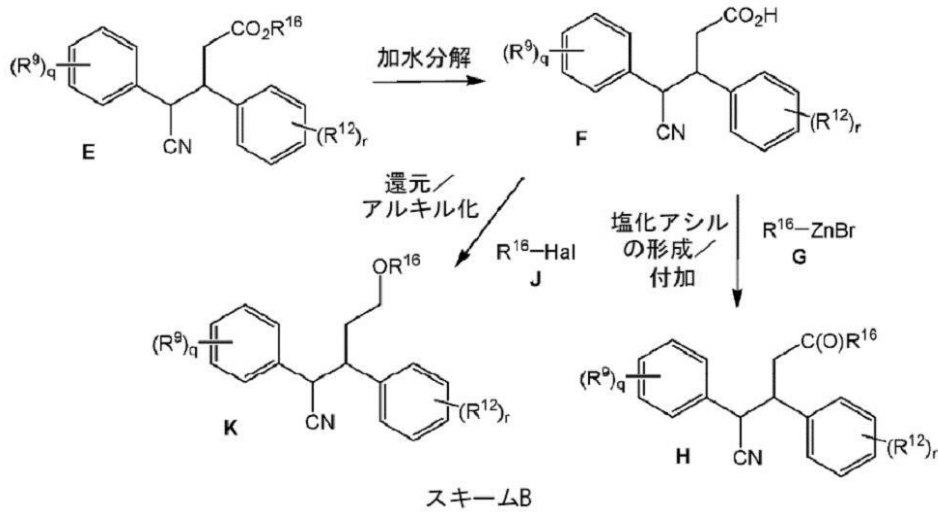
30

40

50

【 0 1 4 5 】

【 化 5 2 】

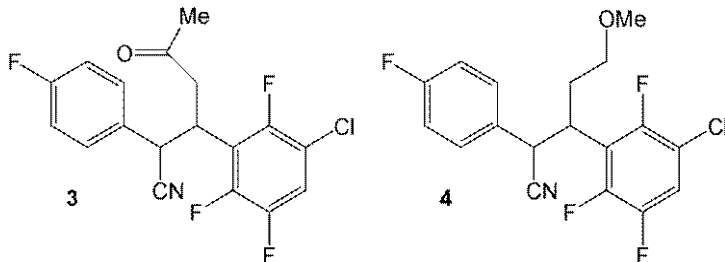


10

式Eで表される化合物を、特許文献1に記載のように合成することができる。エステル加水分解（例えば、NaOHおよび水を、必要に応じてTHF中で室温で使用して）によりカルボン酸Fを生成することができる。酸Fを酸塩化物に変換し（例えばSOCl<sub>2</sub>を用いて）、有機亜鉛剤Gと反応させてケトンHを形成させることができる。あるいは、酸Fを混合無水物に変換し（例えば、ClCO<sub>2</sub>Meおよびトリエチルアミンを、必要に応じてTHF中で室温で使用して）、それを還元して（例えば、エタノール中のNaBH<sub>4</sub>を、必要に応じて室温で使用して）アルコールにし、それを、アルキル化剤Jを用いたアルキル化（例えば、NaNH<sub>2</sub>を、必要に応じてEt<sub>2</sub>O中で室温で使用して）によりエーテルKを得ることができる。この経路は、式XおよびXIで表される化合物に特に有用であり、その例は化合物3および4である：

20

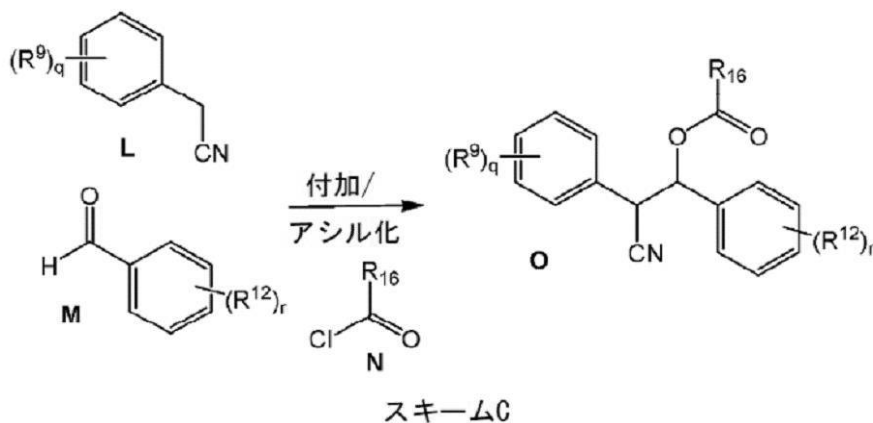
【 化 5 3 】



30

【 0 1 4 6 】

【 化 5 4 】

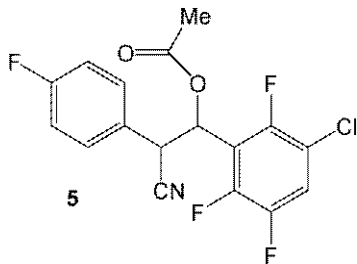


40

50

ニトリルLとアルデヒドMとの間のアルドール様反応（例えば、 $\text{CeCl}_3$ を、必要に応じてTHF中で室温で使用して、その後BuLiを、必要に応じて $\text{Et}_2\text{O}$ およびTHF中で室温での酸性ワークアップに使用して）は、その生成物を塩化アシルNでアシル化すると（例えば、DMAPおよびトリエチルアミンを、必要に応じてDCM中で室温で使用して）、式Oで表される化合物を提供する。この経路は、式XIVで表される化合物に特に有用であり、その例は化合物5である：

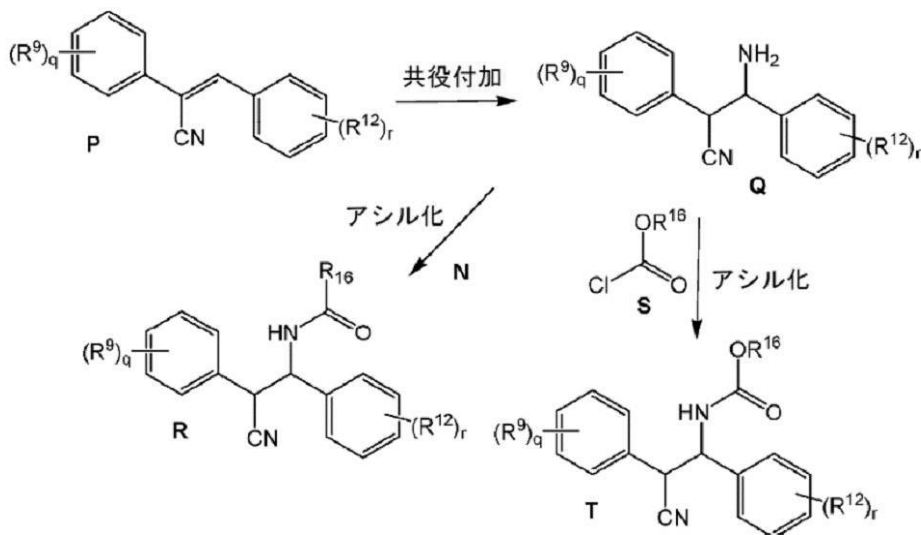
【化55】



10

【0147】

【化56】



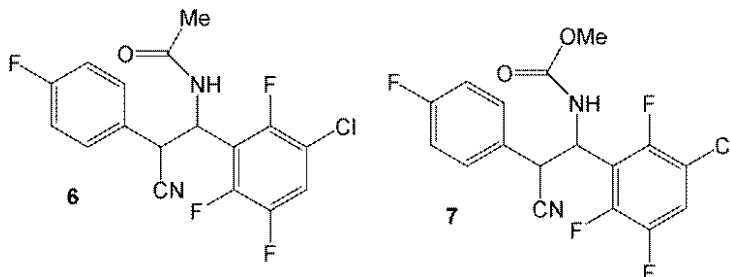
20

30

スキームD

反応条件の代替セットを（例えば、NaOMe、必要に応じてエタノール中で室温において）使用し、LとMとを縮合生成物Pに変換することができる。アンモニアの添加（例えば、イソプロパノール中で室温において）によりアミンQを得ることができる。その後の塩化アシルNまたはクロロギ酸エステルSでのアシル化（例えば、DMAPおよびトリエチルアミンを、必要に応じてDCM中で室温で使用して）により、それぞれ式RまたはTで表される化合物を得ることができる。この経路は、式XIIおよびXIIIで表される化合物に特に有用であり、その例は化合物6および7である：

【化57】

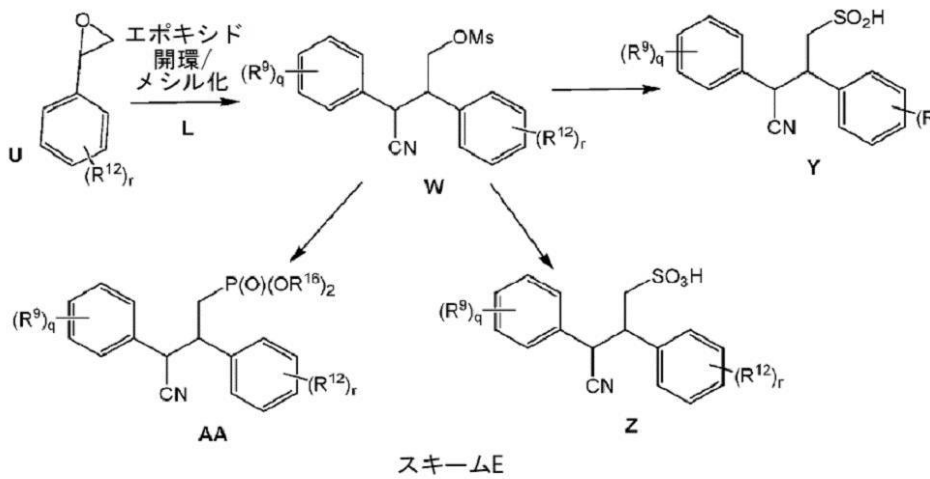


40

【0148】

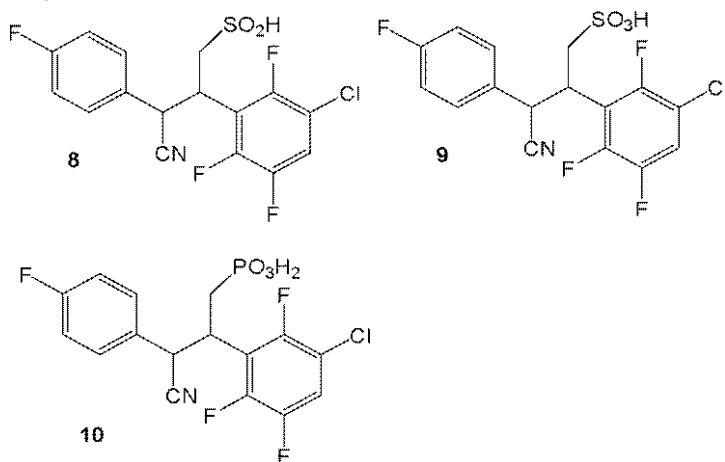


## 【化58】



ニトリルLはまた、エポキシドUと反応して（例えば、必要に応じてTHF中で-78において、BuLiでの最初の脱プロトン化、その後のNH<sub>4</sub>Clワークアップを通して）アルコールを生成し、それをメシル化（例えば、MeSO<sub>2</sub>ClおよびNEt<sub>3</sub>で、必要に応じてDCM中で0において）することにより、メシラートWを得ることができる。メシラートをtBuSHで置換し（例えば、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>の存在下で、必要に応じてMeCN中で還流して）、その後の酸化（例えば、mCPBAを、必要に応じてDCMおよび水中で室温で使用して）により、R<sup>16</sup>がHである式Yで表される化合物を得ることができる。あるいは、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>での置換（必要に応じて水中で室温にて）により、式Zで表される化合物を得ることができる。さらに別の方法において、亜リン酸エステルでの置換（すなわち、P(OR<sup>16</sup>)<sub>3</sub>で、必要に応じてBu<sub>4</sub>NIの存在下で150にて行う反応）により、式AAで表される化合物を得ることができる。R<sup>16</sup>がHである式AAで表される化合物については、化合物は、Wを亜リン酸トリアルキル（例えば、P(OMe)<sub>3</sub>）と反応させ、続いてリン酸エステル基を加水分解することにより（例えば、TMSBrおよびTMSCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>を室温で使用し、その後NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>を使用して）、好ましく製造することができる。この経路は、式XV、XVIおよびXVIIで表される化合物に特に有用であり、その例は化合物8、9および10である：

## 【化59】



## 【0149】

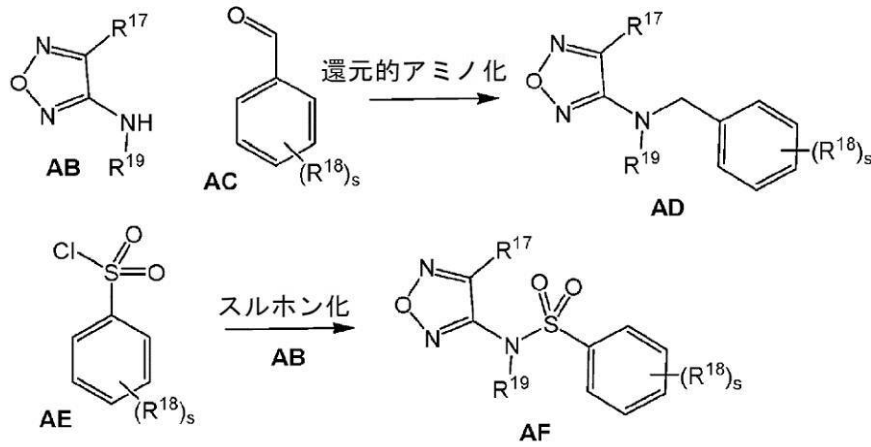
10

20

30

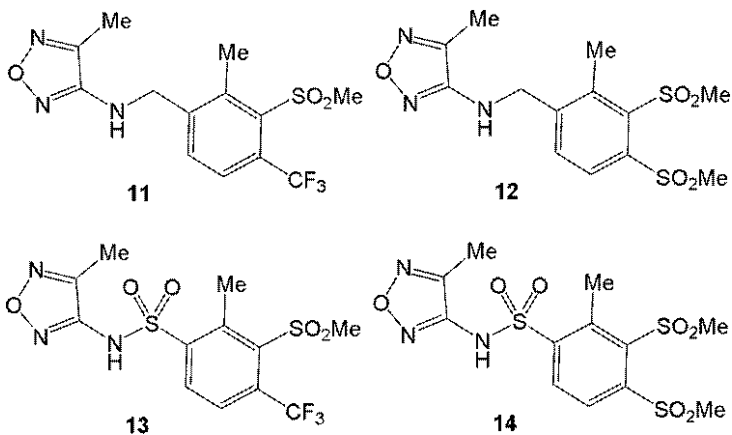
40

## 【化60】



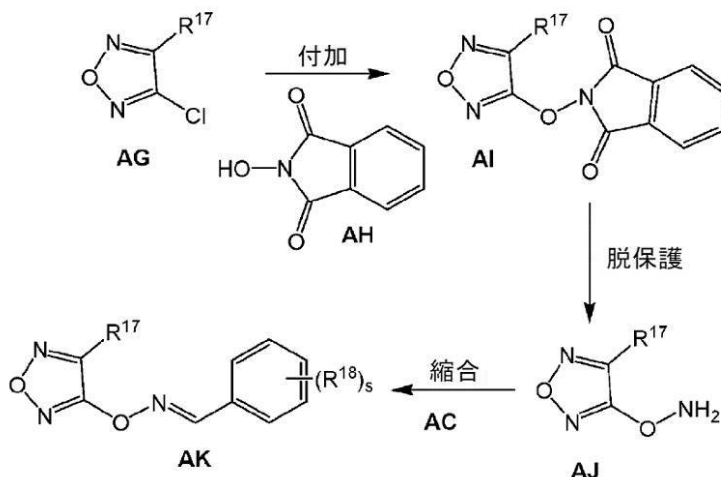
アミンABとアルデヒドACとの間の還元的アミノ化反応（例えば、 $\text{NaBH}_3\text{CN}$ を、必要に応じてメタノール中で室温で使用して）により、アミンADを得ることができる。アミンABと塩化スルホニルAEとの間の反応（例えば、ピリジン中で、必要に応じて室温で）により、スルホンアミドAFを得ることができる。この経路は、式XIXで表される化合物に特に有用であり、その例は化合物11～14である：

## 【化61】



## 【0150】

## 【化62】



10

20

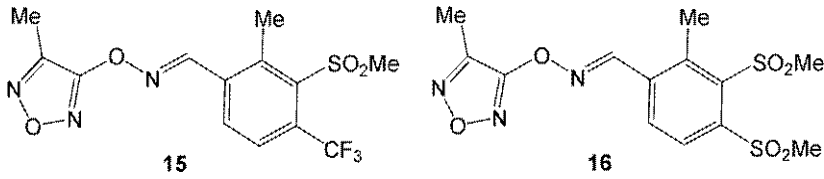
30

40

50

化合物AHの塩化物AG処理（例えば、NaHを、必要に応じてTHF中で室温で使用して）により、AIを得ることができる。その後の脱保護（例えば、 $N_2H_4$ で、必要に応じてエタノール中で室温で）により、ヒドロキシルアミンAJを得ることができる。アルデヒドACとヒドロキシルアミンAJとの縮合により、オキシムAKを得ることができる。この経路は、式XIXで表される化合物に特に有用であり、その例は化合物15および16である：

【化63】

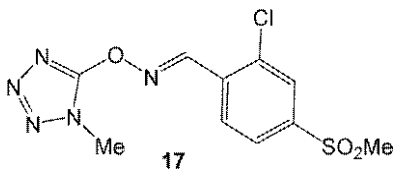


10

【0151】

スキームGに記載された経路を、適切な出発塩化物と共に使用して式XXで表される化合物を調製することもでき、その例は化合物17である：

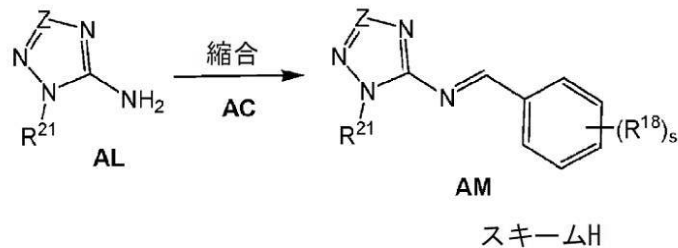
【化64】



20

【0152】

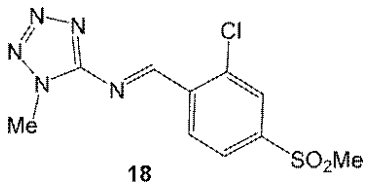
【化65】



30

アミンALとアルデヒドACとの間の縮合反応（例えば、エタノール中で80℃で）により、イミンAMを得ることができる。この経路は、式XXで表される化合物に特に有用であり、その例は化合物18である：

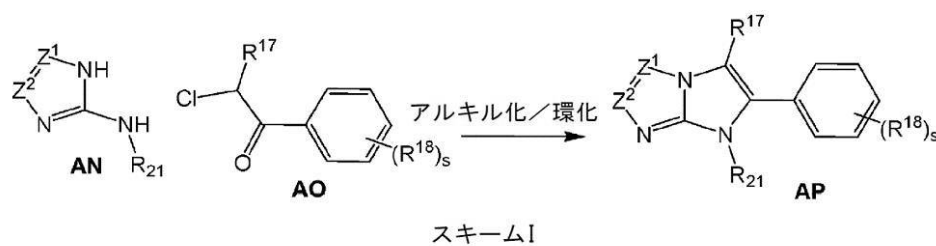
【化66】



40

【0153】

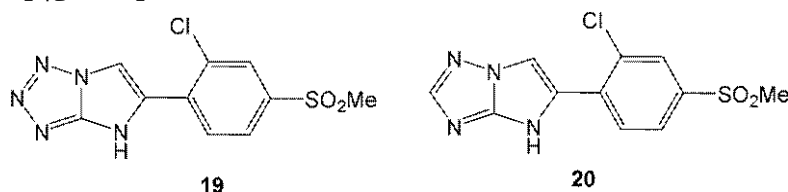
【化67】



50

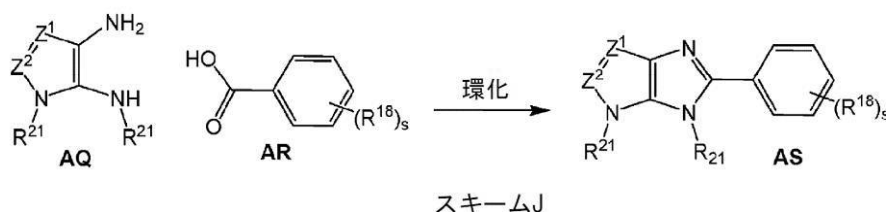
アミンANの塩化物AOとのアルキル化（例えば、KOHを、必要に応じてメタノール中で室温で使用して）により得られた化合物は、環化され（例えば、酢酸およびNaOAcを、必要に応じて室温で使用して）、式APで表される化合物を形成することができる。この経路は、式XXIで表される化合物に特に有用であり、その例は化合物19および20である：

【化68】



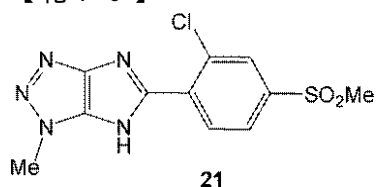
【0154】

【化69】



ジアミンAQとカルボン酸ARとの間の縮合/環化（例えば、POCl<sub>3</sub>を、必要に応じて100で使用して）により、縮合イミダゾールASを得ることができる。この経路は、式XXIで表される化合物に特に有用であり、その例は化合物21である：

【化70】



【実施例】

【0155】

フラッシュクロマトグラフィーを、シリカゲル（40~63μm粒子）を用いて行った。薄層クロマトグラフィーを、プレコーティングされたアルミニウム裏打ちプレート（メルクシリカKeisegel 60 F<sub>25.4</sub>）上で行った。UV光（254nm）を用い、過マンガン酸カリウム、リンモリブデン酸（PMA）またはニンヒドリン溶液のいずれかで染色することにより、可視化を行った。フラッシュクロマトグラフィー溶媒としてヘキサンが指定されている場合、石油エーテル（沸点40~60）を代替として使用することができる。

【0156】

全ての<sup>1</sup>H NMRスペクトルを、ブルカーウルトラシールド300分光計またはブルカー DPX300分光計のいずれかを用いて得た。化学シフトは100万分の1（パーツ・パー・ミリオン）（ ）で表現され、溶媒を基準にしている。カップリング定数Jは、ヘルツ（Hz）で表現される。ESI質量分析は、ブルカー-HCTウルトラLCMS機器（ダイオードアレイ検出器を備えたアジレント1200シリーズLCおよびブルカー-HCTウルトライオントラップMS）を使用し、フェノメネックスLuna 5u C18(2) 100、50×2.00mm 5ミクロンLCカラムを使用して行った（溶媒：水中で5~90%グラジエントのアセトニトリル（1%ギ酸を含む）。流速1.2 mL/分）。EI質量分析は、バリアンサターン2100T GC/MS装置を、ファクタフォーシリーズVF-5MS 30m×0.25mmキャピラリーカラムと使用して行った。高分解能質量分析（ESI）は、ダイオネックスウルティメイト3000システムを用いて行った。

【0157】

特に明記しない限り、全ての試薬は商業供給業者から入手し、供給されたまま使用した

10

20

30

40

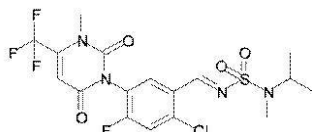
50

。 【 0 1 5 8 】

[実施例 1]

(1-[4-クロロ-2-フルオロ-5-[(E)-(イソプロピル(メチル)スルファモイル)イミノメチル]フェニル]-3-メチル-2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン22)

【化71】



22

2-[メチル(スルファモイル)アミノ]プロパン (217mg、1.43mmol) を、2-クロロ-4-フルオロ-5-[3-メチル-2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1-イル]ベンズアルデヒド (特許文献 2 ; 特許文献 3 ; 500mg、1.43mmol) のトルエン (5mL) 懸濁液に、窒素下、クアドラピュア (商標) SAおよびモレキュラーシーブの存在下で添加した。反応混合液を20時間加熱還流し、2-[メチル(スルファモイル)アミノ]プロパンの追加分 (40mg、0.26mmol) を添加した。加熱をさらに4時間続けた後、TLCは、出発アルデヒドが完全に消費されたことを示した。反応混合液をセライトで濾過し、得られた濾液を真空乾燥させた。クルード物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶媒75:25 ヘキサン/EtOAc) により精製し、生成物を無色オイルとして得た (124mg、18%)。

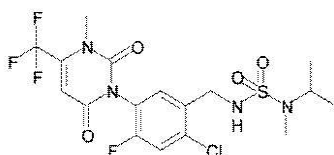
NMR  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 9.17 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.09 (d, J = 7.5 Hz, 6H).

ESI-MS 485.0 [MH]<sup>+</sup>.

【 0 1 5 9 】

(1-[4-クロロ-2-フルオロ-5-[[ (イソプロピル(メチル)スルファモイル)アミノ]メチル]フェニル]-3-メチル-2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン 23)

【化72】



23

2-[メチル(スルファモイル)アミノ]プロパン (211mg、1.39mmol) を、2-クロロ-4-フルオロ-5-[3-メチル-2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1-イル]ベンズアルデヒド (486mg、1.39mmol) のトルエン (5mL) 懸濁液に、窒素下、モレキュラーシーブの存在下で添加した。反応混合液を21時間加熱還流した後、TLCは、出発アルデヒドが完全に消費されたことを示した。反応混合液をセライトで濾過し、得られた濾液を真空乾燥させ、イミン生成物を茶色残留物として得た (640mg)。(トリアセトキシ)水素化ホウ素ナトリウム (1.47g、6.95mmol) を、DCE (5mL) 中の該イミンの一部 (500mg) に、窒素下、モレキュラーシーブの存在下で添加した。反応混合液を周囲温度で18時間攪拌した後、TLCは、該イミンが完全に消費されたことを示した。2M HCl (水溶液) (20mL) を加え、反応混合液をDCMで抽出し (3×25mL)、次いで有機層をブラインで洗浄し (3×25mL)、そしてMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を真空除去した。クルード物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶媒65:35 ヘキサン/EtOAc) により精製し、生成物を黄色固体として得た (194mg)。

NMR  $^1\text{H}$  (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.76 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.02 (sept, J = 6.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.06 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

10

20

30

40

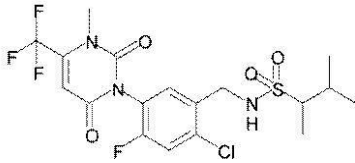
50

ESI-MS 487.1 [MH]<sup>+</sup>.

【 0 1 6 0 】

(N-[[2-クロロ-4-フルオロ-5-[3-メチル-2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1-イル]フェニル]メチル]-3-メチル-ブタン-2-スルホンアミド 24)

【化73】



24

水酸化アンモニウム溶液 (H<sub>2</sub>O中28% NH<sub>3</sub>、75mL) に、3-メチル-2-ブタンスルホニルクロリド (3.90g、22.9mmol) のクロロホルム溶液 (75mL) を滴加し、その混合液を室温で1時間攪拌した。反応混合液をテトラヒドロフラン (25mL) で希釈し、クロロホルムで抽出した (2×50mL)。合わせた有機抽出層をブライン (2×50mL) および2M塩酸 (5mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を真空除去した。オイルをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し (溶媒は40% EtOAc / ヘキサン)、3-メチルブタン-2-スルホンアミドを茶色オイルとして得た (0.68g、20%)。

<sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 4.50 (br, 2H), 2.94 (dq, J = 7.1, 3.0 Hz, 1H), 2.43 (spt d, J = 6.9, 2.8 Hz, 1H), 1.29 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.97 (m, 6H).

【 0 1 6 1 】

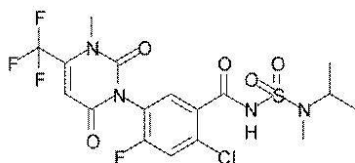
3-メチルブタン-2-スルホンアミド (84mg、0.55mmol) を、2-クロロ-4-フルオロ-5-[3-メチル-2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1-イル]ベンズアルデヒド (175mg、0.50mmol) のトルエン (2mL) 懸濁液に、窒素下、モレキュラーシーブの存在下で添加した。反応混合液を72時間加熱還流した後、反応混合液をセライトで濾過し、得られた濾液を真空乾燥させ、イミン生成物を茶色残留物として得た (200mg)。(トリアセトキシ)水素化ホウ素ナトリウム (106g、0.50mmol) を、DCE (2mL) 中の該イミンに、窒素下、モレキュラーシーブの存在下で添加した。反応混合液を周囲温度で72時間攪拌した後、TLCは、該イミンが完全に消費されたことを示した。2M HCl (水溶液) (10mL) を加え、反応混合液をEtOAcで抽出し (3×20mL)、次いで有機層をブラインで洗浄し (3×25mL)、そしてMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を真空除去した。クルード物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶媒65:35 ヘキサン / EtOAc) により精製し、生成物を黄色オイルとして得た (137mg、56%)。

NMR <sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 7.38 (dd, J = 2.5, 7.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.75 - 4.66 (m, 1H), 4.32 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.77 - 2.69 (m, 1H), 2.35 - 2.28 (m, 1H), 1.23 - 1.15 (m, 3H), 0.95 - 0.85 (m, 6H). ESI-MS 486.1 [MH]<sup>+</sup>.

【 0 1 6 2 】

(2-クロロ-4-フルオロ-N-(イソプロピル(メチル)スルファモイル)-5-[3-メチル-2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1-イル]ベンズアミド 25)

【化74】



25

2-クロロ-4-フルオロ-5-[3-メチル-2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1-イル]安息香酸を、特許文献4に示される手順にしたがって調製した。2-[メチル(スルファモイル)アミノ]プロパンを、特許文献5に示される手順にしたがって調製した。2-

10

20

30

40

50

クロロ-4-フルオロ-5-[3-メチル-2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1-イル]安息香酸 (732mg、2mmol) およびカルボニルジイミダゾール (486mg、3mmol) のTHF (10mL) 溶液を、窒素下で1時間加熱還流した。周囲温度にまで冷却した後、2-[メチル(スルファモイル)アミノ]プロパン (456mg、3mmol)、続いて1,8-ジアザピシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (0.45 mL、3mmol) を添加し、反応混合液を周囲温度で24時間攪拌した後、TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合液を水 (40mL) および2M HCl (水溶液) (10mL) で希釈し、EtOAcで抽出し (3×25mL)、次いで有機層をブラインで洗浄し (2×50mL)、そしてMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を真空除去した。クルード物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶媒60:40 ヘキサン/EtOAc) により精製し、表題の化合物を白色固体として得た (470mg、47%)。

10

NMR <sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 9.12 (br, 1H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 6H). ESI-MS 501.0 [MH]<sup>+</sup>.

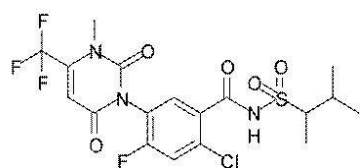
【0163】

化合物25 (サルフエナシル) は、先行技術の一部を形成する。

【0164】

(2-クロロ-N-(1,2-ジメチルプロピルスルホニル)-4-フルオロ-5-[3-メチル-2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1-イル]ベンズアミド 26)

【化75】



20

26

塩化オキサリル (85 μL、1.0mmol) を、2-クロロ-4-フルオロ-5-[3-メチル-2,6-ジオキソ-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-1-イル]安息香酸 (188mg、0.5mmol) のDCM (2mL) およびDMF (1滴) 溶液に窒素下で添加した。1時間後、揮発性物質を真空除去し、そしてDMAP (88mg、0.7mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.87mL、5.0mmol) およびトルエン (1mL) を添加した。3-メチルブタン-2-スルホンアミド (302mg、2.0mmol) のトルエン (2mL) 溶液を添加し、反応液を窒素下で20時間加熱還流した後、TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応混合液を水 (15mL) および2M HCl (水溶液) (10 mL) でクエンチし、EtOAcで抽出し (3×25mL)、次いで有機層をブラインで洗浄し (2×50mL)、そしてMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を真空除去した。クルード物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶媒60% ヘキサン/EtOAc) により精製し、表題の化合物を灰白色 (オフホワイト) 固体として得た (152mg、61%、1:1のジアステレオ異性体混合物として)。

30

NMR <sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): NMR <sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 9.30 (s, 0.5H), 9.27 (s, 0.5 H), 7.65 (d, 7.5 Hz, 0.5H), 7.64 (d, 7.5 Hz, 0.5H), 7.38 (s, 0.5H), 7.35 (s, 0.5 H), 6.23 (s, 1H), 3.77 (dq, J = 7.1, 2.9 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.59 (spt d, J = 6.9, 2.8 Hz, 1H), 1.38 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.08 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

40

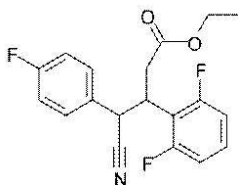
ESI-MS 500.1 [MH]<sup>+</sup>.

【0165】

[実施例2]

(4-シアノ-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)ブタン酸エチル 27)

## 【化76】



(E)-3-(2,6-ジフルオロフェニル)プロパ-2-エン酸エチルを、特許文献6に示される手順にしたがって調製した。4-フルオロフェニルアセトニトリル(1.27g、1.13mL、9.43mmol)の溶液を、カリウム tert-ブトキシド(1.06g、9.43mmol)のテトラヒドロフラン(40mL) 10 攪拌懸濁液に、-78 で5分間かけて滴加した。混合液を-78 で10分間攪拌し、(E)-3-(2,6-ジフルオロフェニル)プロパ-2-エン酸エチル(2.00g、9.43mmol)のテトラヒドロフラン(4mL)溶液を、混合液に5分間かけて滴加した。混合液を-78 で1時間攪拌し、2M 塩酸水溶液(50mL)およびEtOAc(200mL)を混合液に添加した。分離した有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50mL)およびブライン(50mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして真空濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶媒をヘキサンから25% EtOAc/ヘキサンへ変化させながら)により精製し、表題の化合物を無色オイルとして得た(3.05g、93%、2:1のジアステレオ異性体混合物を含む)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.42-7.23 (m, 2H), 7.21-7.04 (m, 2.33H), 6.96-6.90 (m, 2H), 6.75 (t, J = 8.4 Hz, 0.67H), 4.28 (d, J = 9.9 Hz, 0.67H), 4.21-3.92 (m, 3H), 4.15 (s, 0.33H), 3.24-3.11 (m, 0.67H), 2.83 (dd, J = 16.5および9.0 Hz, 0.67H), 2.67 (dd, J = 16.2および6.0 Hz, 0.67H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

ESI-MS 370.0 [M + Na<sup>+</sup>].

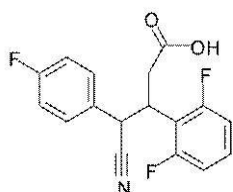
## 【0166】

化合物27は、先行技術(特許文献7)の一部を形成し、参照のためにのみ含まれている。

## 【0167】

(4-シアノ-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)ブタン酸27a)

## 【化77】



4-シアノ-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)ブタン酸エチル 27(800mg、2.30mmol)および水酸化リチウム(61mg、2.53mmol)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液ならびに水(1mL)を、45 で6時間攪拌した。水酸化リチウムの追加分(41mg、1.73mmol)を混合液に添加し、次いで混合液を3時間かけて45 に加熱した。室温にまで冷却した後、水(50mL)およびジクロロメタン(20mL)を混合液に加え、分離した水相をジクロロメタン(3×20mL)で洗浄した。水相のpHを、2M 塩酸水溶液を滴加してpH 1に調整し、ジクロロメタン(3×40mL)で抽出した。合わせた有機画分をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空濃縮し、表題の化合物を、放置すると固化した無色オイルとして得た(656g、89%、ジアステレオ異性体を1:1の比率で含む)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.39-7.23 (m, 2H), 7.21-7.02 (m, 2H), 6.93 (apr t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.73 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 9.9 Hz, 0.5H), 4.19-4.01 (m, 1H), 4.13 (s, 0.5H), 3.25 (dd, J = 17.1および4.5 Hz, 0.5H), 3.15 (dd, J = 16.8および9.0 Hz, 0.5H), 2.88 (dd, J = 17.1および8.4 Hz, 0.5H), 2.73 (dd, J = 16.8および6.0 Hz, 0.5H); ESI-MS 342.0 [M + Na<sup>+</sup>].

## 【0168】

10

20

30

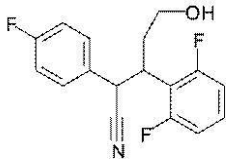
40

50



(3-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-ペンタンニトリル 28)

【化78】



ボランテトラヒドロフラン錯体 (2.35mL、2.35mmol、テトラヒドロフラン中1.0M) の溶液を、4-シアノ-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)ブタン酸 27 (500 mg、1.57mmol) のテトラヒドロフラン (15mL) 攪拌溶液に15分かけて滴加し、混合液を室温で16時間攪拌した。メタノール (10mL) を慎重に混合液に15分かけて滴加し、混合液を真空濃縮した。残渣をメタノール (10mL) に再溶解させて真空濃縮し、このプロセスを3回繰り返した。残渣をEtOAc / 石油の1:1混合液 (50mL) に溶解させ、有機相をセライトおよびシリカに通して濾過し、EtOAc / 石油の1:1混合液 (100mL) で溶出し、濾液を真空濃縮した。残渣をEtOAc (100mL) に溶解させ、有機相を水 (25mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (25mL) およびブライン (25mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空濃縮して、表題の化合物を無色オイルとして得た (478mg、100%、1:1のジアステレオ異性体混合物を含む)。

10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.43-7.23 (m, 1H), 7.20-7.04 (m, 3H), 7.01-6.83 (m, 2H), 6.74 (apr t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 9.0 Hz, 0.5H), 4.12 (d, J = 11.4 Hz, 0.5H), 3.83-3.57 (m, 1H), 3.50-3.20 (m, 1H), 2.50-2.37 (m, 0.5H), 2.26-2.10 (m, 0.5H), 1.96-1.85 (m, 0.5H), 1.75-1.65 (m, 0.5H), 1.50 (br. s, 0.5H), 1.34 (br. s, 0.5H).

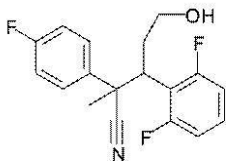
20

ESI-MS 306.0 [M + H<sup>+</sup>].

【0169】

(3-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-2-メチル-ペンタンニトリル 29)

【化79】



30

3-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-ペンタンニトリル 28 (350mg、1.15mmol) のテトラヒドロフラン (2mL) 溶液を、水素化ナトリウム (55mg、1.38mmol、鉱油中に60%分散) のテトラヒドロフラン (10mL) 攪拌懸濁液に5分間かけて0 で滴加した。混合液を0 で10分間攪拌し、ヨードメタン (244mg、0.11mL、1.72mmol) を2分間かけて混合液に滴加した。混合液を室温にまで温め、16時間攪拌し、そして水 (50mL) およびEtOAc (50mL) を混合液に添加した。分離した水相をEtOAc (2 x 50mL) で抽出し、合わせた有機画分をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、真空濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶媒を10% EtOAc / ヘキサンから40% EtOAc / ヘキサンへ変化させながら) により精製し、表題の化合物を無色オイルとして得た (124mg、34%、単一のジアステレオ異性体を含む)。

40

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.39-7.25 (m, 2H), 7.22-7.08 (m, 1H), 7.01-6.88 (m, 2H), 6.80-6.71 (m, 2H), 3.82 (dd, J = 12.3および3.9 Hz, 1H), 3.74-3.62 (m, 1H), 3.33 (td, J = 10.2および4.9 Hz, 1H), 2.50-2.33 (m, 1H), 2.28-2.12 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.57 (br. s, 1H).

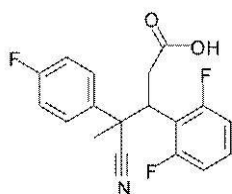
ESI-MS 342.0 [M + Na<sup>+</sup>].

【0170】

50

(4-シアノ-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)ペンタン酸 30)

【化80】



3-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-5-ヒドロキシ-2-メチル-ペンタンニトリル 29 (75mg、0.24mmol) のクロロホルム (0.75mL) およびアセトニトリル (0.75mL) 溶液を、水 (1mL) 中の過ヨウ素酸ナトリウム (206mg、1.00mmol) の攪拌溶液に5分かけて室温で滴加した。ルテニウム (III) 塩化物 (5mg、0.03mmol) を混合液に1回で添加し、次いで混合液を室温で16時間攪拌した。水 (10mL) およびEtOAc (10mL) を混合液に添加し、分離した水相をEtOAc (3×10mL) で抽出し、合わせた有機画分をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶媒6% EtOAc / ヘキサン) により精製し、表題の化合物を無色固体として得た (55mg、71%、単一のジアステレオ異性体を含む)。

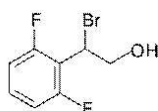
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.38-7.25 (m, 2H), 7.24-7.12 (m, 1H), 6.98 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 6.84-6.69 (m, 2H), 4.09 (dd, J = 10.2および4.8 Hz, 1H), 3.21 (dd, J = 16.8および10.2 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 17.1および4.8 Hz, 1H), 1.88 (s, 3H).

ESI-MS 356.2 [M + Na<sup>+</sup>].

【0171】

(2-ブromo-2-(2,6-ジフルオロフェニル)エタノール 31)

【化81】



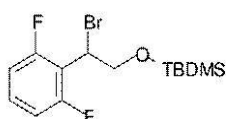
2-(2,6-ジフルオロフェニル)オキシランを、非特許文献 11 に示される手順にしたがって調製した。2,6-ジフルオロフェニル)オキシラン (2.29g、14.7mmol) の臭化水素酸 (5 mL、水中で48%) およびクロロホルム (40 mL) 二相溶液を、室温で30分間激しく攪拌した。水 (100mL) およびジクロロメタン (100mL) を混合液に加えた。分離した水相をジクロロメタン (100mL) で抽出し、次いで合わせた有機画分を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして真空濃縮し、表題の化合物を明黄色オイルとして得た (3.48g、100%)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.40-7.25 (m, 1H), 6.95 (apr t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.43 (ddt, J = 9.9, 6.0および1.5 Hz, 1H), 4.42-4.29 (m, 1H), 4.17-4.01 (m, 1H), 2.16 (br. t, J = 5.0, 1H).

【0172】

([2-ブromo-2-(2,6-ジフルオロフェニル)エトキシ]-tert-ブチル-ジメチル-シラン 32)

【化82】



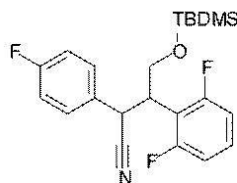
tert-ブチルジメチルシリルクロリド (2.37g、15.7mmol) を、2-ブromo-2-(2,6-ジフルオロフェニル)エタノール 31 (3.73g、15.7mmol) およびイミダゾール (1.28g、18.9mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (4mL) 攪拌溶液に1回で添加し、混合液を室温で1時間攪拌した。水 (100mL) およびガソリン (100mL) を混合液に加えた。分離した水相を石油 (100mL) で抽出し、次いで合わせた有機画分をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして真空濃縮して、表題の化合物を淡黄色オイルとして得た (4.071g、74%)。

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.34-7.20 (m, 1H), 6.90 (apr t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.32-5.26 (m, 1H), 4.27-4.13 (m, 2H), 0.80 (s, 9H), 0.06 (s, 3H), -0.02 (s, 3H).

【 0 1 7 3 】

(4-(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)ブタンニトリル 33)

【化 8 3】



カリウムtert-ブトキシド (1.95g、17.4mmol) を、4-フルオロフェニルアセトニトリル (2.35g、2.09mL、17.4mmol) および[2-プロモ-2-(2,6-ジフルオロフェニル)エトキシ]-tert-ブチル-ジメチル-シラン 32 (4.07g、11.6mmol) のテトラヒドロフラン (50mL) 攪拌溶液に1回で添加し、混合液を5時間かけて50 にまで加熱した。水 (250 mL) およびガソリン (150 mL) を混合液に加えた。分離した水相を石油 (150mL) で抽出し、次いで合わせた有機画分を $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、そして真空濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶媒をヘキサンから4% EtOAc / ヘキサンへ変化させながら) により精製し、表題の化合物を淡黄色オイルとして得た (4.92g、78%、3:2のジアステレオ異性体混合物を含む)。

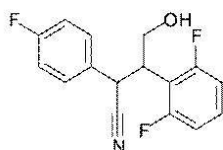
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.39-7.29 (m, 1H), 7.25-7.16 (m, 1H), 7.16-7.03 (m, 2H), 6.97-6.84 (m, 2H), 6.73 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 4.62 (d,  $J = 9.0$  Hz, 0.4H), 4.27-4.06 (m, 0.8H), 4.14 (d,  $J = 6.0$  Hz, 0.6H), 3.97-3.62 (m, 1.2H), 0.82 (s, 3.6H), 0.81 (s, 5.4H), 0.02 (s, 1.8H), -0.05 (s, 1.8H), -0.08 (s, 1.2H), -0.10 (s, 1.2H).

ESI-MS 406.2 [M + H<sup>+</sup>].

【 0 1 7 4 】

(3-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-ブタンニトリル 34)

【化 8 4】



フッ化水素ピリジン (1.07mL、7.39mmol、~70%のフッ化水素) 溶液を、4-(tert-ブチル(ジメチル)シリル)オキシ-3-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)ブタンニトリル 33 (2.50g、6.16mmol) のテトラヒドロフラン (40 mL) 攪拌溶液に、10分間かけて室温でプラスチック容器内で滴加した。混合液を室温で16時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (200mL) を慎重に1時間かけて混合液に滴加し、続いてEtOAc (100mL) を滴加した。分離した水相をEtOAc (100mL) で抽出し、合わせた有機画分を水 (50mL)、0.5M 塩酸水溶液 (50mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50mL) およびブライン (50mL) で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、そして真空濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶媒をヘキサンから30% EtOAc / ヘキサンへ変化させながら) により精製し、表題の化合物を無色オイルとして得た (1.70g、95%、3:2のジアステレオ異性体混合物を含む)。

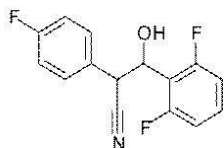
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.42-7.24 (m, 1H), 7.23-7.05 (m, 2.8H), 7.01-6.88 (m, 2H), 6.78 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1.2H), 4.54 (d,  $J = 9.6$  Hz, 0.4H), 4.41-4.08 (m, 1.4H), 4.28 (d,  $J = 11.1$  Hz, 0.6H), 3.98-3.71 (m, 1.6H), 1.76 (t,  $J = 6.0$  Hz, 0.6H), 1.57 (t,  $J = 6.0$  Hz, 0.4H).

ESI-MS 292.0 [M + H<sup>+</sup>].

## 【 0 1 7 5 】

(3-(2,6-ジフルオロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-プロパンニトリル 35)

## 【化 8 5】



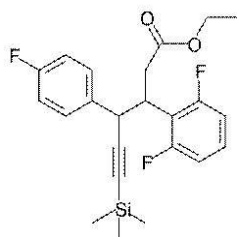
4-フルオロフェニルアセトニトリル (1.35g、10.0mmol) 溶液を、カリウムtert-ブトキシド (1.12g、10.0mmol) のテトラヒドロフラン (20mL) 攪拌懸濁液に-78 で5分間かけて滴加した。混合液を-78 で10分間攪拌し、2,6-ジフルオロベンズアルデヒド (1.42g、10.0mmol) のテトラヒドロフラン (2mL) 溶液を混合液に5分間かけて滴加した。混合液を-78 で1時間攪拌し、2M 塩酸水溶液 (50mL) およびEtOAc (200mL) を混合液に加えた。分離した有機相を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50mL) およびブライン (50mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして真空中で濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶媒10% EtOAc / ヘキサン) により精製し、表題の化合物を、放置すると固化した無色オイルとして得た (2.25g、81%、3:2のジアステレオ異性体混合物を含む)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.42-7.28 (m, 1H), 7.27-7.06 (m, 2.8H), 6.95 (aprt, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83 (aprt, J = 8.4 Hz, 1.2H), 5.35-5.32 (m, 1H), 4.37 (d, J = 8.4 Hz, 0.4H), 4.36 (d, J = 9.0 Hz, 0.6H), 3.05 (br. s, 0.6H), 2.64 (br. s, 0.4H)

ESI-MS 300.0 [M + Na<sup>+</sup>].

## 【 0 1 7 6 】

(3-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-6-トリメチルシリル-ヘキサ-5-イン酸エチル 36)

## 【化 8 6】

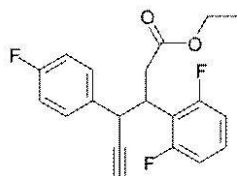


3-(4-フルオロフェニル)プロパ-1-イニル-トリメチル-シランを、特許文献 8 に示される手順にしたがって調製した。3-(4-フルオロフェニル)プロパ-1-イニル-トリメチル-シラン (615mg、3.0mmol) のTHF (4mL) 溶液を-78 に冷却し、カリウムtert-ブトキシド (335mg、3.0mmol) で1回で処理した。混合液を10分間攪拌し、(E)-3-(2,6-ジフルオロフェニル)プロパ-2-エン酸エチル (633mg、3.0mmol) のTHF (4 mL) 溶液を滴加した。混合液を1時間攪拌し、2N HCl (4mL) およびEtOAc (4mL) を添加し、混合液を16時間かけて室温に戻した。有機層を分離し、水層をEtOAc (2×10mL) で抽出し、合わせた有機物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を真空除去した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶媒をヘキサンから5% EtOAc / ヘキサンへ変化させながら) により精製し、3-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-イン酸エチル (620mg) が混入した表題の化合物を得た。物質をさらに精製することなく、今後の反応に進めた。

## 【 0 1 7 7 】

(3-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-イン酸エチル 37)

## 【化 8 7】



3-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-6-トリメチルシリル-ヘキサ-5-イン酸エチル 36 (500mg、1.20mmol) および炭酸カリウム (165mg、1.20mmol) のエタノール (10mL) 溶液を室温で一晩攪拌した。混合液を真空濃縮し、残渣をEtOAc (25mL) および水 (25mL) に溶解させた。分離した有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶媒3% EtOAc / ヘキサン) により精製し、表題の化合物を無色固体として得た (260mg、63%、2:1のジアステレオ異性体混合物を含む)。

10

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.42-7.31 (m, 0.67H), 7.26-6.98 (m, 3H), 6.94-6.78 (m, 2H), 6.69 (apr t, J = 8.7 Hz, 1.33H), 4.08-3.83 (m, 4H), 3.33 (dd, J = 16.2および4.2 Hz, 0.67H), 3.03 (m, 0.67H), 2.78 (dd, J = 15.9および9.6 Hz, 0.33H), 2.53 (dd, J = 15.9および5.4 Hz, 0.33H), 2.40 (d, J = 2.1 Hz, 0.67H), 2.10 (d, J = 2.1 Hz, 0.33H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 1H).

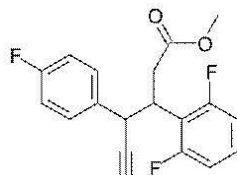
EI-MS 346.2 [M<sup>+</sup>].

## 【 0 1 7 8 】

20

(3-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-イン酸メチル 38)

## 【化 8 8】



3-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)-6-トリメチルシリル-ヘキサ-5-イン酸エチル 36 (100mg、0.24mmol) および炭酸カリウム (33mg、0.24mmol) のメタノール (2mL) 溶液を室温で4時間攪拌した。混合液を真空濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶媒3% EtOAc / ヘキサン) により精製し、表題の化合物を無色固体として得た (30mg、40%、5:3のジアステレオ異性体混合物を含む)。

30

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.42-7.31 (m, 0.75H), 7.26-6.98 (m, 3H), 6.94-6.78 (m, 2H), 6.71 (t, J = 8.4 Hz, 1.25H), 4.11-3.88 (m, 2H), 3.59 (s, 1.88H), 3.49 (s, 1.12H), 3.35 (dd, J = 15.6および3.6 Hz, 0.63H), 3.06 (dd, J = 15.6および9.6 Hz, 0.63H), 2.81 (dd, J = 15.9および9.0 Hz, 0.37H), 2.60 (dd, J = 15.9および5.1 Hz, 0.37H), 2.40 (d, J = 2.1 Hz, 0.63H), 2.11 (d, J = 2.4 Hz, 0.37H).

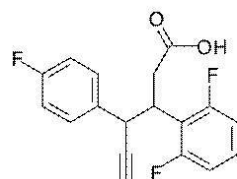
EI-MS 332.2 [M<sup>+</sup>].

## 【 0 1 7 9 】

40

(3-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-イン酸 39)

## 【化 8 9】



3-(2,6-ジフルオロフェニル)-4-(4-フルオロフェニル)ヘキサ-5-イン酸エチル 37 (160 mg、0.48mmol) および水酸化リチウム (13mg、0.53mmol) のテトラヒドロフラン (3mL) 溶液ならびに水 (0.3 mL) を、45 °Cで8時間攪拌した。水酸化リチウムの追加分 (13mg、0.53mmol) を混合液に添加し、次いで混合液を40時間かけて45 °Cに加熱した。水 (20mL)

50

およびジクロロメタン (10mL) を混合液に加え、分離した水相をジクロロメタン (3×10mL) で洗浄した。水相のpHを、2M 塩酸水溶液を滴加してpH 1に調整し、ジクロロメタン (3×15mL) で抽出し、そして合わせた有機画分をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空濃縮し、表題の化合物を、放置すると固化した無色オイルとして得た (125g、82%、ジアステレオ異性体を2:1の比率で含む)。

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.40-7.29 (m, 0.67H), 7.26-6.95 (m, 3H), 6.95-6.75 (m, 2H), 6.69 (t, J = 8.7 Hz, 1.33H), 4.06-3.81 (m, 2H), 3.36 (dd, J = 16.8および3.9 Hz, 0.67H), 3.07 (dd, J = 16.8および10.5 Hz, 0.67H), 2.82 (dd, J = 16.8および9.3 Hz, 0.33H), 2.62 (dd, J = 16.8および5.4 Hz, 0.33H), 2.38 (d, J = 2.1 Hz, 0.67H), 2.11 (d, J = 2.4 Hz, 0.33H).

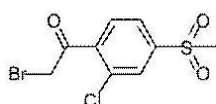
ESI-MS 319.1 [M + H<sup>+</sup>].

【0180】

[実施例3]

(2-ブromo-1-(2-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル)エタノン 41)

【化90】



1-(2-クロロ-4(メチルスルホニル)フェニル)エタノンを、非特許文献12に示される手順にしたがって調製した。臭素 (0.2mL、3.92mmol) のクロロホルム (5mL) 溶液を、1-(2-クロロ-4(メチルスルホニル)フェニル)エタノン (960mg、4.13mmol) および塩化アルミニウム (10mg、0.08mmol) のクロロホルム (10mL) 懸濁液に-5 で滴加した。混合液を周囲温度にまで温め、20時間攪拌し、その後水 (5ml) を加えて反応をクエンチした。水層をクロロホルム (3x15mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (20mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、そして溶媒を真空除去した。クルード物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶媒50% EtOAc / ヘキサン) により精製し、表題の化合物を白色固体として得た (1.03g、80%)。

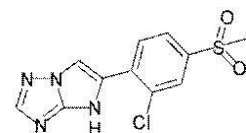
<sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): 8.08 (s, 1H), 7.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.13 (s, 3H) ppm.

ESI-MS 312.9 [MH]<sup>+</sup>.

【0181】

(5-(2-クロロ-4-メチルスルホニルフェニル)-3H-イミダゾール[2,1][1,2,4]トリアゾール 42)

【化91】



3-アミノ-1,2,4-トリアゾール (311mg、3.71mmol) をトルエン (5ml) に溶解し、110 に加熱した。2-ブromo-1-(2-クロロ-4-(メチルスルホニル)フェニル)エタノン 41 (550mg、1.85mmol) のトルエン (10mL) 溶液 (完全溶解に必要なDMFの最小量を含む) を、3時間かけて少しずつ溶液に添加した。反応をこの温度で16時間維持した後、TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。揮発性物質を真空除去し、クルード物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶媒EtOAc) により精製し、表題の化合物を黄色固体として得た (90mg、8%)。

<sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 8.51 (s, 1H), 8.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H) ppm.

ESI-MS 297.0 [MH]<sup>+</sup>.

【0182】

(5-(2-クロロ-4-メチルスルホニルフェニル)-1-メチル-6H-ピラゾロ[3,4-d]イミダゾール

10

20

30

40

50

ル 43)

## 【化 9 2】



オキシ塩化リン(V) (21.18mL、22.72mmol) を、1-メチル-1H-4,5-ジアミン (844mg、5.68mmol) および2-クロロ-4-(メチルスルホニル)安息香酸 (1.33g、5.68mmol) の混合液に添加し、その混合液を100 で20時間加熱した後、TLCは、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応液を冷却させ、氷上 (~100g) に注いだ。DCM (50 mL) を添加し、そして50% NaOH (水溶液) を用いて混合液をアルカリ性にした。濾過により除去された沈殿物が生じた。有機層を分離し、水層をDCM (2×50mL) で抽出し、有機層を合わせてブライン (2×50mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を真空除去した。クルード物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶媒2% MeOH/EtOAc) により精製し、表題の化合物を黄色固体として得た (193mg、11%)。

<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 12.49 (br, 1H), 8.15 - 8.02 (m, 2H), 8.02 - 7.99 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.91 (s, 3H). (1つのシグナル(3H)が、残留溶媒ピークの下に消えている)。

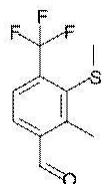
ESI-MS 311.0 [MH]<sup>+</sup>.

【 0 1 8 3】

[ 実施例 4 ]

(2-メチル-3-メチルスルファニル-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド 45)

## 【化 9 3】



2-メチル-3-メチルスルファニル-4-(トリフルオロメチル)安息香酸を、特許文献 9 に示される手順にしたがって調製した。ボラン-THF錯体 (2.6mL、テトラヒドロフラン中で1M、2.60mmol) を、2-メチル-3-メチルスルファニル-4-(トリフルオロメチル)安息香酸 (260mg、1.04mmol) のテトラヒドロフラン (3mL) 溶液に添加し、そして混合液を室温で17時間攪拌した。メタノール (1mL)、続いて水 (10mL) および酢酸エチル (15mL) を加え、混合液を酢酸エチル (2×15mL) で抽出した。合わせた有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空除去した。デス・マーチン・ペルヨージナン (453mg、1.07mmol) を、このクルード生成物 (240mg、1.02mmol) のジクロロメタン (8mL) 溶液に添加し、混合液を室温で1.5時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10mL) を添加し、混合液をジクロロメタン (3×15mL) で抽出した。合わせた有機相をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して得たクルード物質をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶媒10% EtOAc/ヘキサン) により精製し、表題の化合物を無色オイルとして得た (192mg、81%)。

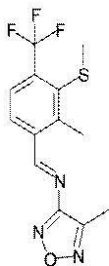
<sup>1</sup>H NMR<sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.34 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.22 (s, 3H);

EI-MS 234.0 [M<sup>+</sup>].

【 0 1 8 4】

(1-[2-メチル-3-メチルスルファニル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)メタンイミン 46)

## 【化 9 4】

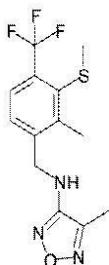


2-メチル-3-メチルスルファニル-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド 45 (184mg、0.788mmol) および4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミン (78mg、0.788mmol) のトルエン (3mL) 溶液を、110 で、4 モレキュラーシーブおよびMgSO<sub>4</sub>上で96時間加熱した後、混合液を濾過して濃縮し、表題の化合物を無色固体として得た (176mg、71%)。<sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 9.31 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); EI-MS 315 [M<sup>+</sup>].

## 【 0 1 8 5】

(4-メチル-N-[2-メチル-3-メチルスルファニル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル]-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミン 47)

## 【化 9 5】

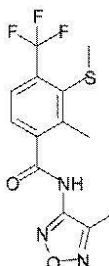


水素化ホウ素ナトリウム (30mg、0.793mmol) を、1-[2-メチル-3-メチルスルファニル-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-N-(4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)メタンイミン 46 (100mg、0.317mmol) のメタノール (3mL) 溶液に添加し、混合液を室温で1.5時間攪拌した。水 (10mL) および酢酸エチル (10mL) を添加し、水層をさらに酢酸エチル (2×15mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過および濃縮し、得られたクルード生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶媒20% EtOAc / ヘキサン) により精製し、表題の化合物を無色オイルとして得た (77mg、76%)。<sup>1</sup>H NMR <sub>H</sub> (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); 7.61 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.92 (br s, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.30 (s, 6H); ESI-MS 318.0 [MH<sup>+</sup>].

## 【 0 1 8 6】

(2-メチル-N-(4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)-3-メチルスルファニル-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド 48)

## 【化 9 6】





塩化オキサリル (120  $\mu$ L、1.20 mmol) を、2-メチル-3-メチルスルファニル-4-(トリフルオロメチル)安息香酸 (200mg、0.80mmol) およびN,N-ジメチルホルムアミド (2滴) のジクロロメタン (3.5mL) 溶液に添加し、混合液を室温で2時間攪拌した。減圧下での濃縮によりクルードの酸塩化物 (0.80mmol) が得られ、それをさらに精製することなく使用した。ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (テトラヒドロフラン中1M溶液、1.2mL、1.20mmol) を、4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミン (95mg、96 $\mu$ mol) のテトラヒドロフラン (2mL) 溶液に-78 °C で添加し、混合液をその温度で1時間攪拌した。混合液を徐々に-30 °C にまで温め、該酸塩化物 (0.8mmol) のテトラヒドロフラン (2mL) 溶液を加えた。混合液を室温まで温め、16時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液 (10mL) および酢酸エチル (10mL) を添加し、有機層を分離し、そして水層を酢酸エチル (2  $\times$  15mL) でさらに抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過および濃縮し、得られたクルード生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶媒33% Et<sub>2</sub>O / ヘキサン) により精製し、表題の化合物を無色オイルとして得た (84mg、32%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz); 7.78 (br s, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.16 (s, 3H);

ESI-MS 354.0 [MNa<sup>+</sup>].

【0187】

化合物48は、先行技術 (特許文献10) の一部を形成し、参照のためにのみ含まれている。

【0188】

[実施例6]

(本発明の化合物の除草活性試験)

化合物22、23および24を、標的植物: ガーデンクレス、コショウソウ、ハコベ、コハコベ、およびホワイトマスタードシロガラシに対する除草効果についてスクリーニングした。

【0189】

(試験システム)

植物を種子として入手し、2~4本葉期まで生育させた。植物を実験室条件下で、個々に種子トレイ内で生育させた。各植物 (約3cm径プラグ内) を、その後スプレーするためにトレイから取り外した。

【0190】

環境条件を注意して監視および記録し、標的種の最適な範囲内にした。

【0191】

(試験治療薬および施用)

化合物を5つの濃度の範囲でスクリーニングし、アセトンおよびトウイン (商標) で希釈した。担体のみでの対照も実施した。治療薬を、ポッター・タワーを使用して、指定の施用量で植物に直接施用した。

【0192】

(実験計画)

それぞれの種の1つの植物に、ポッター・タワーを使用してスプレーした。3つの異なる種類の植物をポッター・タワーの真下の10cm直径プラットフォーム上に配置し、同時にスプレーした。植物の成長および薬害効果を、その後、EPP0ガイドラインPP1/135に従い、21日以上の間隔で評価した。

【0193】

5つのレプリカを、それぞれの種に、それぞれの治療薬に用いた。

【0194】

以下の表において、対照と比較して、Cは0.1~50%の壊死増加率を示す; Bは50~80%の阻害率を表す; Aは80~100%の阻害率を表す。

10

20

30

40

【表 1 A】

表 1A - ハコベ

平均壊死		施用後日数							
化合物	投与量 g/ha	1	2	3	4	5	7	10	14
22	200	C	C	C	B	A	A	A	
	100	C	C	C	B	A	A	A	
	50	C	C	C	B	B	B	A	
	25	C	C	C	C	A	A	A	
	12.5	C	C	C	C	B	B	B	
23	200	C	C	C	C	B	B	B	
	100	C	C	C	C	B	B	A	
	50	C	C	C	C	B	B	B	
	25	C	C	C	C	B	B	B	
	12.5	C	C	C	C	B	B	A	
24	200	C	C	C	C	A	A	A	
	100	C	C	C	B	B	B	A	
	50	C	C	C	C	A	A	A	
	25	C	C	C	C	C	C	C	
	12.5	C	C	C	C	C	C	C	
処置なし	0	C	C	C	C	C	C	C	C

10

20

30

【表 1 B】

表 1B - ガーデンクレス

平均壊死		施用後日数							
化合物	投与量 g/ha	1	2	3	4	5	7	10	14
22	200	C	C	C	C	B	B	A	
	100	C	C	C	C	B	B	B	
	50	C	C	C	C	B	B	B	
	25	C	C	C	C	C	C	A	
	12.5	C	C	C	C	C	C	B	
23	200	C	B	B	B	B	B	B	
	100	C	C	C	C	B	B	B	
	50	C	C	C	C	B	B	B	
	25	C	C	C	C	C	C	B	
	12.5	C	C	C	C	C	C	C	
24	200	C	C	C	C	C	C	B	
	100	C	C	C	B	B	B	B	
	50	C	C	B	B	B	A	A	
	25	C	C	C	C	C	C	C	
	12.5	C	C	C	C	C	C	B	
処置なし	0	C	C	C	C	C	C	C	C

10

20

30

【表 1 C】

表 1C - マスタード

平均壊死		施用後日数							
化合物	投与量 g/ha	1	2	3	4	5	7	10	14
22	200	C	C	C	C	C	C	B	
	100	C	C	C	C	C	C	B	
	50	C	C	C	C	B	B	B	
	25	C	C	C	C	C	C	C	
	12.5	C	C	C	C	C	C	B	
23	200	C	C	C	C	C	C	C	
	100	C	C	C	C	C	C	C	
	50	C	C	C	C	C	C	C	
	25	C	C	C	C	C	C	C	
	12.5	C	C	C	C	C	C	C	
24	200	C	C	C	C	C	C	C	
	100	C	C	C	C	C	C	C	
	50	C	C	C	C	C	C	C	
	25	C	C	C	C	C	C	C	
	12.5	C	C	C	C	C	C	C	
処置なし	0	C	C	C	C	C	C	C	C

10

20

30

## 【 0 1 9 5 】

本発明の特定の化合物を、標的植物：アマランサス・レトロフレクサス（アオゲイトウ）、アブチロン・テオフラスチ（イチビ）、カプセラ・バーサ・パストリス（ナズナ）、イヌビエ、ホルデウム・ウルガレ（オオムギ）に対する除草効果についてスクリーニングした。

40

【表 2】

表 2									
平均補正壊死									
化合物	25		22		24		26		
施用後日数	1	7	1	7	1	7	1	7	
A. レトロフレクサス									
6.25 g/ha	C	A	C	A	C	A	C	A	
12.5	C	A	C	A	C	A	C	A	
25	C	A	C	A	C	A	C	A	
50	C	A	C	A	C	A	C	A	
100	C	A	C	A	C	A	C	A	
A. テオフラスチ									
6.25	C	A	C	A	0	A	C	A	
12.5	C	A	C	A	0	A	0	A	
25	C	A	C	A	0	A	C	A	
50	C	A	C	A	0	A	C	A	
100	C	A	C	A	C	A	B	A	
C. バーサ・ パストリス									
6.25	0	A	0	A	C	A	C	A	
12.5	0	A	C	A	0	B	C	0	
25	0	A	C	A	C	A	C	A	
50	C	A	0	A	C	A	C	A	
100	C	A	C	A	C	A	C	A	

表2にデータが提示されている全ての化合物は、7日後に全ての標的雑草種に対して優れた防除を示した。実際、化合物26は、特定の雑草種に対して、対照化合物（サフルフェナシル）よりも良好な防除を1日後には示し、これは、より即効性があることを示唆している。

【表 3 - 1】

表 3																			
平均補正壊死%																			
化合物	34				27				37			27a			30				
施用後 日数	1	4	10	16	1	4	10	16	4	7	10	4	7	10	4	7	10		
A. テオ プラス チ																			
10	0	C	C	C	0	C	C	C											
20	0	C	C	C	0	C	0	0	C	C	C	C	B	B	C	C	C	C	B
40	C	C	C	C	C	C	0	0	C	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C
80	C	C	C	C	C	C	0	0	B	A	A	C	B	B	0	C	C	C	C
160	C	C	C	C	C	C	C	0	C	C	C	C	B	B	C	B	B	C	B
E. クル ス ガリ																			
10	C	C	C	C	0	0	C	C											
20	C	C	C	C	0	C	0	0	C	C	C	C	C	C	C	0	C	0	0
40	C	C	C	C	0	0	0	0	B	B	B	B	B	B	0	C	C	C	C
80	0	C	C	C	0	0	0	C	A	A	A	C	C	C	0	0	0	0	0
160	0	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	C	C	C	C	C	C	C	C
H. ウル ガレ																			
10	0	C	C	C	0	0	C	C											
20	0	C	C	C	0	0	0	0	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
40	0	C	C	C	0	C	0	0	C	C	C	C	C	C	0	0	C	C	C
80	0	C	C	C	0	0	0	0	C	A	A	C	C	C	0	0	C	C	C
160	0	C	C	C	0	C	C	C	C	C	B	0	B	B	C	C	C	C	C

10

20

30

【表 3 - 2】

表 3 (続き)															
平均補正壊死%															
化合物	28			35			29			39			38		
施用後 日数	4	7	10	4	7	10	4	7	10	4	7	10	4	7	10
A. テオ プラス チ															
10															
20	C	C	C	C	C	C	0	C	A	C	C	C	C	B	B
40	C	B	B	C	C	C	C	C	B	C	C	B	C	C	C
80	C	C	C	C	C	C	C	C	B	C	C	B	C	C	B
160	C	C	B	C	C	C	C	C	B	C	B	A	C	C	B
E. クル スガリ															
10															
20	C	C	C	0	C	C	0	C	C	0	C	C	0	0	0
40	B	C	C	0	0	0	C	C	C	0	B	B	C	B	B
80	0	C	C	0	0	0	C	C	C	0	0	0	C	B	B
160	C	C	C	0	C	C	C	C	B	C	C	C	C	C	C
H. ウル ガレ															
10															
20	0	C	C	0	C	C	0	B	B	0	0	0	0	0	0
40	0	C	C	0	0	0	0	C	C	0	0	C	0	C	C
80	0	0	0	0	0	0	0	C	C	0	0	0	0	C	C
160	0	C	C	0	0	0	0	C	C	0	C	C	0	C	C

10

20

30

表3にデータが提示されている全ての化合物は、全ての標的雑草種に対して活性を示した。

特に、化合物37は、3つ全ての雑草種に対して優れた防除を示した。実際、化合物37は、既知の活性を有する先行技術の化合物（化合物27および27a）よりも著しく良好な防除を示した。

【 0 1 9 7 】

【表 4】

表 4												
平均補正壊死%												
化合物	49				42				43			
施用後日数	1	4	10	16	1	4	10	16	1	4	10	16
A. テオフラ スチ												
10	C	C	C	C	C	C	0	0	C	C	B	B
20	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
40	C	0	C	C	0	0	C	C	C	C	C	C
80	C	0	C	C	0	C	C	C	C	C	0	0
160	0	C	0	C	0	C	C	C	C	C	0	0
E. クルス ガリ												
10	0	C	C	C	C	C	0	C	0	0	C	C
20	0	0	0	0	0	C	C	C	C	C	0	0
40	C	0	C	C	C	C	C	C	0	C	0	0
80	0	0	C	C	C	C	C	C	C	C	0	0
160	0	C	0	0	0	C	C	C	0	C	0	0
H. ウルガレ												
10	0	0	C	C	0	0	0	0	0	C	C	C
20	0	0	C	C	0	0	0	C	0	0	0	0
40	0	0	C	C	0	C	C	C	0	0	0	0
80	0	0	C	C	0	C	C	C	0	C	0	0
160	0	0	0	0	0	0	C	C	0	C	0	0

10

20

表4にデータが提示されている全ての化合物は、全ての標的雑草種に対して活性を示した

。

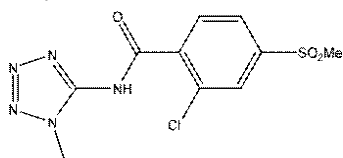
【 0 1 9 8 】

化合物49は、先行技術（特許文献 1 1）の一部を形成し、参照のためにのみ含まれて

30

いる：

【化 9 7】



49

【 0 1 9 9 】



【表 5】

表 5									
平均補正壊死%									
化合物	47			46			48		
施用後日数	4	7	10	4	7	10	4	7	10
A. テオフラスチ									
6.25				C	C	C	C	C	B
12.5	C	C	A	C	C	C	C	C	B
25	C	C	B	C	C	B	C	C	B
50	C	C	B	C	C	B	C	C	B
100	C	B	B	B	B	B	C	B	B
E. クルスガリ									
6.25				C	C	C	C	C	C
12.5	C	C	B	C	C	C	C	C	C
25	C	C	B	0	0	C	C	C	C
50	C	C	B	C	C	C	C	C	C
100	C	C	B	B	B	A	C	B	B
H. ウルガレ									
6.25				0	0	0	0	C	C
12.5	C	C	C	0	0	0	C	C	C
25	C	C	B	0	C	C	C	C	C
50	C	C	B	C	C	C	0	C	C
100	C	C	B	C	C	C	0	C	A

表5にデータが提示されている全ての化合物は、全ての被験雑草種に対して活性を示した。化合物47および48の両方が、10日後にA. テオフラスチおよびE. クルスガリに対して良好な防除を示し、化合物47はH. ウルガレに対しても良好な防除を示した。実際、化合物47は、既知の活性を有する化合物である参照化合物48と比較して、低用量でE. クルスガリおよびH. ウルガレの防除の向上を示した。

10

20

30

## フロントページの続き

- (72)発明者 クリストファー アーチ  
イギリス国 エスケー10 4ティーエフ アルダリー エッジ チェシャー アルダリー パーク  
ミアサイド ビオハブ セカンドフロアー レッドエックス ファーマ リミティッド
- (72)発明者 ウィリアム トンプソン  
イギリス国 エスケー10 4ティーエフ アルダリー エッジ チェシャー アルダリー パーク  
ミアサイド ビオハブ セカンドフロアー レッドエックス ファーマ リミティッド

審査官 伊藤 幸司

- (56)参考文献 欧州特許出願公開第02474226 (EP, A1)  
国際公開第2013/010882 (WO, A1)  
国際公開第2001/083459 (WO, A1)  
特表平11-508574 (JP, A)  
特表2000-510855 (JP, A)  
特表2005-535585 (JP, A)  
特表平05-502862 (JP, A)  
国際公開第2011/133600 (WO, A1)  
国際公開第2011/156245 (WO, A1)  
国際公開第2014/037340 (WO, A1)  
国際公開第2014/135439 (WO, A1)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D A61K A61P  
CAplus/REGISTRY (STN)